Synthese von Naturstoffen mit Methylenunterbrechung durch Wittig-Reaktion: Pheromone und Leukotriene

von

Reinhard Dötzer

aus

Nürnberg

Disbui.Erlangen

1987

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0009

Synthese von Naturstoffen mit Methylenunterbrechung durch Wittig-Reaktion: Pheromone und Leukotriene

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten

der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Reinhard Dötzer

aus

Nürnberg

Als Dissertation genehmigt von den naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung:	27. 11. 1987
Vorsitzender der Promotionskommission:	Prof. Dr. G.Nollau
Erstberichterstatter:	Prof. Dr. H.J.Bestmann
Zweitberichterstatter:	Prof. Dr. R.W.Saalfrank
Drittberichterstatter:	Prof. Dr. G.Hesse

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr. Hans-Jürgen Bestmann, danke ich herzlich für sein großes Interesse an dieser Arbeit und seine ständige Förderung und Unterstützung durch wertvolle Anregungen und Diskussionen.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juli 1983 bis April 1987 am Institut für organische Chemie II der Universität Erlangen-Nürnberg.

Mein Dank gilt weiterhin

der Studienstiftung des deutschen Volkes und der Daimler-Benz-Stiftung für ein Promotionsstipendium,

Herrn Prof.Dr. W.Bartmann, Dr. G.Beck und Dr. G.Wess (Hoechst AG) für ausgearbeitete Vorschriften zur Darstellung von Leukotrienvorstufen,

meinen Kollegen im Arbeitskreis und im Institut, und speziell in Labor 201/208 für ihre Hilfsbereitschaft und anregende Diskussionen,

meinen Mitarbeiterpraktikanten, ganz besonders Herrn J.Manero Alvarez, W.Kern und Frau G.Wagner, für ihr engagiertes Mitwirken an Teilen dieses Projekts

Herrn J.Güntner und Dr. A.Haag für die Aufnahme und Diskussion von Massenspektren,

Herrn W.Schätzke, S.Gsimsl, Dr. W.Bauer, Dr. T.Röder und Dr. M.Feigel für die Aufnahme von Kernresonanzspektren

und allen Angehörigen des Instituts für organische Chemie für ihre Hilfe

sowie

meinem Vater, Dr. Richard Dötzer, für Interessante Gespräche über und Impulse für diese Arbeit

und, last but definitely not least, meiner lieben Mutter für ihren unermüdlichen Einsatz bei der maschinenschriftlichen Abfassung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Vorwort		1
A.	Naturstoffe mit Methylenunterbrechnung	2
1.	Allgemeines	2
2.	Stereoselektive Synthesen methylenunterbrochener Diene	3
3.	Methylenunterbrochene Diene durch in situ-Wittig-Reaktion	4
4.	Mechanismus und Stereochemie der Wittig-Reaktion	7
5.	Analytik methylenunterbrochener Diolefine	9
B.	Methylenunterbrochene Pheromone	11
1.	Allgemeines	11
1.1.	Vorkommen und biologische Funktion von Pheromonen	11
1.2.	Strukturen methylenunterbrochener Pheromone	13
1.3.	Bekannte Synthesen	13
2.	Eigene Arbeiten	16
2.1.	Synthesekonzept	16
2.2.	Synthese der Ausgangsstoffe	17
2.3.	Synthese der silylierten Phosphoniumsalze 43	19
2.4.	Methylenunterbrochene Pheromonkomponenten durch in situ-Wittig-Reaktion	22
2.4.1.	Einfach methylenunterbrochene Diene	22
2.4.1.1.	Modellreaktion: Synthese von 1-Phenylhex-(Z)1-en-4-in, 70	23
2.4.1.2.	Synthese von Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dienyl-1-acetat, 28	24

		Seite
2.4.1.3.	Versuchte Synthese von Hexadeca-1,(Z)11,(E)14- und (Z)14-trien 78 und 79	27
2.4.1.4.	Synthese von Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien, 30	29
2.4.2.	Doppelt methylenunterbrochene Triene	30
2.4.2.1.	Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien, 31	31
2.4.2.2.	Versuch der Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6, (Z)9,(E)11-tetraen, 33	34
2.5.	Übersicht: Synthetisierte Enine und Polyene	36
C.	Leukotriene	38
1.	Allgemeines	38
1.1.	Historisches	38
1.2.	Struktur und Nomenklatur	39
1.3.	Biosynthese und biologische Funktion	41
1.4.	Bekannte chemische Synthesen	47
1.5.	Analytik der Leukotriene	53
2.	Eigene Arbeiten	57
2.1.	Systematik und synthetische Konzepte	57
2.2.	Synthese von Dehydroleukotrienen durch Wittig-Reaktion	60
2.2.1.	(±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester durch in situ-Wittig-Reaktion	60
2.2.1.1.	Synthese der Ausgangsstoffe	61
2.2.1.2.	(±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 durch in situ-Wittig-Reaktion	68
2.2.2.	Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester, 95	71
2.2.2.1.	Synthese der Ausgangsstoffe	71
2.2.2.2.	(±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 durch Wittig- bzw. Horner-Reaktion	76

		Seite
2.2.2.3.	NMR-spektroskopische Identifikation der 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Ester	87
2.2.3.	Versuche zur Semihydrierung der Dreifachbindung	95
2.2.4.	Darstellung von 11,12-Didehydroleukotrien E_4-Dimethylester	97
2.2.5.	Versuchte Synthese von 11,12,14,15-tetradehydroleukotrien A_4-Methylester	99
2.2.6.	Chromatographische Untersuchung der Didehydroleukotrienester	103
2.3.	Darstellung von racemischem LTA_4-Methylester, 103	107
2.4.	Versuche zur Darstellung von 7-Oxo-5(S),6(R)-5,6-epoxyheptansäuremethylester (S,R)-105 aus L-Weinsäure	109
2.5.	1,2-Oxaphospholane: neue Bausteine für die Leukotriensynthese?	113
2.5.1.	Synthese und spektroskopische Charakterisierung	115
2.5.2.	Umsetzungen mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223	120
2.5.2.1.	Ringöffnung mit Elektrophilen	120
2.5.2.2.	Wittig-Reaktion mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 und seinen Folgeprodukten	120
2.5.3.	Mögliche Einsatzgebiete von 1,2-Oxaphospholanen in der Leukotriensynthese	123
D.	Experimenteller Teil	126
1.	Allgemeiner Teil	126
1.1.	Vorbemerkungen	126
1.2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	128
2.	Synthese methylenunterbrochener Pheromonkomponenten	133

		Seite
2.1.	Modellreaktion: Synthese von 1-Phenylhex-(Z)1-en-4-in	133
2.2.	Darstellung von Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dienyl-1-acetat und -dien-1-ol	136
2.3.	Darstellung von Hexadeca-1,(Z)11-dien-14-in, 77	139
2.4.	Synthese von Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien	140
2.5.	Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien	142
2.6.	Versuch der Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9,(E)11-tetraen; Darstellung von 1-Jodoct-(Z)5-en-2-in	149
3.	Synthese von Leukotrienderivaten	150
3.1.	Darstellung des Aldehydbausteins	150
3.2.	Synthese der Phosphoniumsalz- bzw. Phosphonatkomponente	159
3.3.	Synthese von Dehydroleukotrien A_4-Estern druch Carbonylolefinierung	167
3.3.1.	(±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 durch in situ-Wittig-Reaktion	167
3.3.2.	Synthese von Dehydroleukotrien A_4-Estern durch klassische Wittig- und Horner-Reaktion	168
3.3.2.1.	Modellreaktionen	168
3.3.2.2.	Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester, 95	170
3.3.2.3.	Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Ethylester, 159	173
3.4.	Darstellung von 11,12-Didehydroleukotrien E_4-Dimethylester (Diastereomerengemisch, 174-177)	174
3.5.	Synthese von (±)-Leukotrien A_4-Methylester 103	175

		Seite
4.	Synthesen im Rahmen der Versuche zur Darstellung von 7-Oxo-5(S),6(R)-5,6-epoxyheptansäuremethylester (S,R)-105 aus L-Weinsäure	177
4.1.	Synthese von 2,3-Diacetoxyadipinsäureestern (Bausteine für Norleukotriene)	177
4.2.	Synthese von 1-Trimethylsilyl-2-alkoxycarbonylethyl-triphenylphosphoniumbromiden	183
5.	Synthese und Umsetzungen von 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxophospholanen	184
5.1.	Synthese von Butan-(1,2);(3,4)-diepoxid	184
5.2.	Synthese 5-substituierter 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholane	185
5.3.	Umsetzungen mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan, 223	187
5.3.1.	Ringöffnung zu 3-Oxyphosphoniumsalzen	187
5.3.2.	Synthese von Homoallylalkoholen durch direkte Wittig-Reaktion von 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 mit Aldehyden	188
5.3.3.	1-Phenyl-4-trimethylsilyloxypent-(Z)1-en 236 durch Wittig-Reaktion von 3-Trimethylsilyloxybutyliden-triphenylphosphoran 233 mit Benzaldehyd	190
E.	Zusammenfassung	192
F.	Literatur	206

Vorwort

Die Chemie der Naturstoffe ist ein alter Zweig der organischen Chemie. Die Struktur wichtiger Naturstoffe, z.B. vieler Terpene und Steroide, wurden schon in den frühen Jahren unseres Jahrhunderts aufgeklärt, in den dreißiger bis fünfziger Jahren folgte eine Vielzahl von Totalsynthesen.

Indessen brachte erst eine verbesserte Analytik eine neue „Generation" von Naturstoffen ans Licht, die in sehr geringen Mengen von Lebewesen produziert werden, gleichwohl aber eine wichtige Rolle im Leben dieser Organismen spielen. Die Konzentrationen, in denen diese Substanzen in den komplexen Stoffgemischen lebender Zellen vorkommen, erschweren aber oft die Aufklärung von Strukturen und Wirkungsmechanismen derart, daß die synthetische Chemie gefordert ist, um diese Stoffe in Quantitäten verfügbar zu machen, die klare Aussagen ermöglichen, oder isotopenmarkierte Substanzen herzustellen, mit denen sich durch Massenspektroskopie oder radiochemische Methoden Stoffwechselwege verfolgen lassen. Oftmals stehen dei Synthetiker dabei vor der Aufgabe, neue Methoden zu entwickeln, um Strukturelemente dieser Moleküle selektiv aufzubauen oder einen günstigen Darstellungsweg zu finden. Solche Probleme - der Aufbau eines methylenunterbrochenen Doppelbindungssystems und eines konjugierten Triens, beides in definierter Geometrie - in Naturstoffen, die ihre Wirkung im Nanomolbereich entfalten, standen im Zentrum dieser Arbeit.

A. Naturstoffe mit Methylenunterbrechung

1. Allgemeines

Das System methylenunterbrochener C=C-Doppelbindungen

$$R\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}R'$$

ist ein charakteristisches Strukturelement mehrfach ungesättigter Fettsäuren und ihrer biochemischen Folgeprodukte. Lage und Geometrie der Doppelbindungen sind entscheidend für die physiologische Wirksamkeit der Substanzen.

Wichtige Naturstoffe mit Methylenunterbrechung (Formelbild 1) sind die Fettsäuren Linolsäure 1, Linolensäure 2 und Arachidonsäure 3, einige Algeninhaltsstoffe wie Laurencenin 4 und Polyandrocarpidin 5 sowie eine Reihe von Insekten-Sexuallockstoffen (Pheromonen), z.B. Tetradeca-(Z)9,(E)12-dienyl-1-acetat 6 und die an Immun- und Abwehrprozessen im Körper beteiligten Leukotriene, z.B. Leukotrien E_4 7. Die beiden letztgenannten Verbindungsklassen, biologisch hochwirksame Stoffe, waren Syntheseziele der vorliegenden Arbeit.

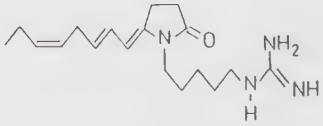
Formelbild 1: Beispiele für methylenunterbrochene Naturstoffe

1

2

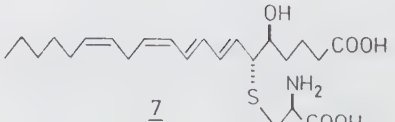
3

4



5

6



7

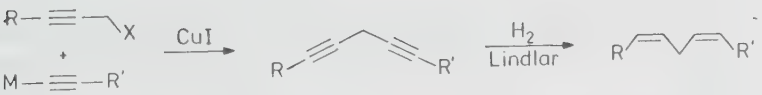
2. Stereoselektive Synthesen methylenunterbrochener Diene

Eine für die Naturstoffsynthese brauchbare Darstellungsweise methylenunterbrochener Diene muß zwei Bedingungen erfüllen:

1. Es darf keine Isomerisierung zu konjugierten Isomeren eintreten.
2. Die Doppelbindungen müssen in eindeutiger Stereochemie entstehen.

Je nach Doppelbindungslage und -geometrie sind hierzu verschiedene Methoden geeignet:

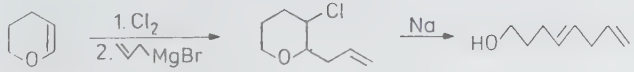
(Z,Z)-n,n+3-Diene sind durch Cu(I)-katalysierte Kupplung von Propargylhalogeniden mit 1-Lithio- oder 1-Brommagnesio-alkinen [1] und anschließende Semihydrierung des Diins mittels Lindlar-Katalysator dargestellt worden [2]. Das Problem der Synthese ist die oftmals empfindlich von den Reaktionsbedingungen abhängige Wirksamkeit und Selektivität des Katalysators.



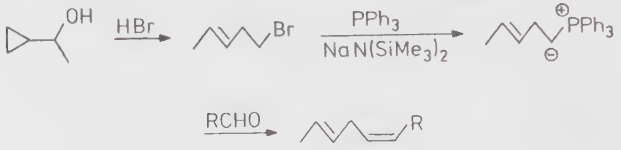
X = Br, I
M = Li, BrMg

Die (E,E)-Isomeren sind durch reduktive Spaltung 1-substituierter (E)2,(E)4-Dienylphosphonate mit Lithiumalanat darstellbar [3]. Regio- und Stereoselektivität der Reaktion sind im Übergangszustand beim Angriff von AlH_4^- begründet [4].

1,(E)4-Diene lassen sich aus Δ^2-Dihydropyran durch Crombie-Synthese [5] darstellen. Ringöffnung mit Natrium liefert selektiv das (E)4-Dienol [6].



Zu (E)2,(Z)5-Dienen gelangt man durch (E)-selektive Ringöffnung von 1-Cyclopropylethanol nach Julia [7] und nachfolgende Wittig-Reaktion [6].



Die Wittig-Olefinierung verläuft zwar hochgradig (Z)-selektiv, doch neigen Ylide des Typs 8 zur Umlagerung in die resonanzstabilisierten Isomeren 9 [8]:

8 9

Die Isomerisierung ist zwar nicht sehr schnell, wird aber durch Alkalien, Wärme und Licht beschleunigt. Daher erfordert die obige Wittig-Reaktion äußerst schonende Bedingungen (tiefe Temperatur, Lichtausschluß, extrem trockene Lösungsmittel).

3. Methylenunterbrochene Diene durch in situ-Wittig-Reaktion

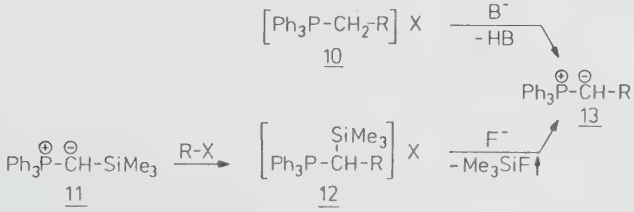
Eine Möglichkeit, die obige Reaktion unter bequemeren Bedingungen, aber trotzdem sehr schonend zu führen, fand A.Bomhard während seiner Dissertation [9]. In der Diplomarbeit von R. Dötzer wurde die Methode eingehender untersucht [10]:

Günstig für Wittig-Reaktionen mit labilen Yliden wie 8 ist es, wenn nicht in einem ersten Schritt das Ylid erzeugt und erst dann der Reaktionspartner - die Carbonylverbindung - zugegeben wird, sondern wenn man das Phosphoran in Gegenwart des Aldehyds oder Ketons in situ generiert und es mit dem im Überschuß vorhandenen Substrat sofort abreagieren kann.

Reaktive Ylide 13 werden normalerweise durch Deprotonierung

von Phosphoniumsalzen 10 mit Basen (BuLi, NaH, $HaNH_2$, $NaN(SiMe_3)_2$ [11]) erzeugt. Ein Vorlegen des Aldehyds ist im allgemeinen nicht möglich, da er mit der Base reagiert (z.B. Aldolkondensation).

Aus silylierten Phosphoniumsalzen vom Typ 12, die durch Alkylierung des Ylids 11 mit 1-Halogenalkanen zugänglich sind, können Ylide 13 aber auch durch Desilylierung mit Fluoriden dargestellt werden [12]. F^- ist stark nucleophil und hat hohe Affinität zum Silicium, ist aber nur schwach basisch. Für eine effektive Umsetzung muß hochreaktives „nacktes" Fluorid eingesetzt werden; geeignet sind Alkalimetall- und Tetraalkylammoniumfluoride, wobei CsF und $(CH_3)_4NF$ [13] dem Kalium- und Tetrabutylammoniumfluorid überlegen sind [9]. Die Reaktion ist ferner durch die Entstehung des bei Raumtemperatur gasförmigen Fluortrimethylsilans (Sdp.17°C/760 Torr) begünstigt.



Im Falle der Ylide vom Typ 8 ist diese Vorgehensweise deshalb besonders vorteilhaft, weil so die basenkatalysierte Umlagerung zu den konjugierten Isomeren 9 unterdrückt wird.

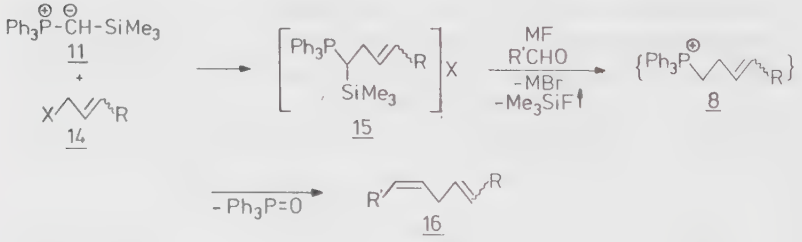
Auf die Synthese methylenunterbrochener Diene angewandt, ergibt sich folgendes Reaktionsschema (Formelbild 2):

Aus dem silylierten Phosphoran 11 und einem Allylhalogenid 14 wird das Phosphoniumsalz 15 dargestellt. Aus diesem wird in Gegenwart eines Aldehyds mit Caesium- oder Tetramethylammoniumfluorid das Ylid 8 freigesetzt, das sofort mit dem im Uberschuß vorhandenen Aldehyd im Sinne einer Carbonylolefinierung abreagieren kann. Als Lösungsmittel hat sich

(1) Aus Gründen der Ubersichtlichkeit der Formelbilder wurden bei Phosphoniumsalzen $R_3P^+R'\ X^-$ die Ladungen weggelassen.

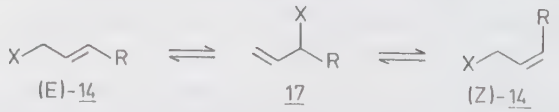
wasserfreies Dimethylformamid bewährt, in dem die Phosphoniumsalze gut und die Fluoride nur geringfügig löslich sind, so daß die Desilylierungsreaktion weitgehend heterogen ist und langsamer abläuft als die Wittig-Olefinierung. Da 8 sofort verbraucht wird, tritt keine Umlagerung zu 9 ein, und reines n,n+3-Dien 16 entsteht. Die Methode erlaubt es, bei Raumtemperatur und ohne Lichtausschluß zu arbeiten.

Formelbild 2: Methylenunterbrochene Diene durch in situ-Wittig-Reaktion



(R,R' = Alkyl, Aryl X = Br, I M = Cs, $(CH_3)_4N$)

Die durch die Wittig-Reaktion geknüpfte Doppelbindung ist zu 95% (Z)-konfiguriert. Als Problemstufe der Reaktionssequenz muß indessen das Allylhalogenid 14 gelten: Diese Stoffe liegen nicht als einheitliche Verbindungen vor, sondern als Gleichgewichtsgemische aus (E)- und (Z)-Form sowie dem 3-Halogen-1-alken 17, dem Intermediat der Isomerisierung [14]:



Bei Raumtemperatur enthält das Gemisch meist 80-60% (E)-14, 10-20% (Z)-14 und 10-20% 17. Da beide Isomere mit 11 praktisch gleich schnell reagieren (17 reagiert als sekundäres Bromid nur sehr langsam mit 11) werden schließlich Dienge-

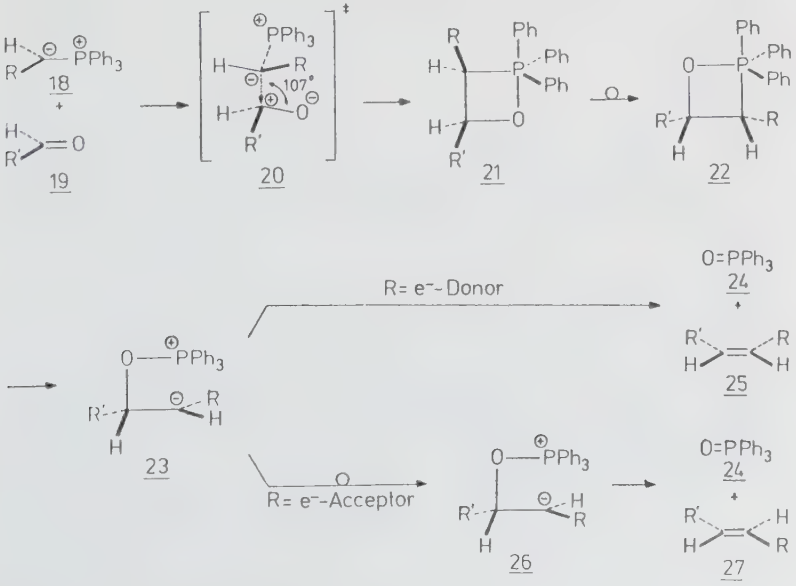
mische erhalten, die an einer der beiden Doppelbindungen ein (E/Z)-Verhältnis zwischen 3:1 und 8:1 aufweisen.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit - im Hinblick auf die Naturstoffsynthese - eine Modifikation dieser Methode gesucht, die sterisch einheitliche methylenunterbrochene (Z,Z)- oder (Z,E)-Diene 16 liefert.

4. Mechanismus und Stereochemie der Wittig-Reaktion

Da einige wichtige Schritte der in Teil B und C beschriebenen Synthesen Wittig-Reaktionen sind, soll an dieser Stelle kurz auf den stereochemischen Verlauf der Umsetzung eingegangen werden. Die derzeit plausibelste mechanistische Vorstellung wurde von H.J. Bestmann [15] entwickelt. Einen Überblick gibt das nachstehende Schema (Formelbild 3)

Formelbild 3: Mechanismus der Wittig-Reaktion nach Bestmann



Die erste nachweisbare Zwischenstufe der Reaktion des Phosphorans 18 mit einem Aldehyd 19 ist das Oxaphosphetan 21 mit cis-ständigen Substituenten R und R'. Die Stereochemie der Verbindung wird beim Durchlaufen eines aktivierten Komplexes 20 festgelegt, in dem das Ylid 18 den Aldehyd unter einem Winkel von 107° angreift, entsprechend der Dunitz-Trajektorie [16] für nucleophile Addition am Aldehyd. Elektrostatische Wechselwirkungen und sterische Hinderung beim Annäherungsprozeß erzwingen cis-Geometrie in 20.

Da nach den Westheimer-Regeln [17] ein- und austretende Substituenten in der trigonalen Bipyramide apical stehen müssen, ist der nächste Schritt der Wittig-Reaktion eine Ligandenumordnung am fünfbindigen Phosphor zum Oxaphosphetan 22. Tieftemperatur-^{31}P-NMR belegt die Anwesenheit zweier Oxaphosphetane.

Nun tritt aus 22 als apicaler Substituent ein Carbanion aus, und es entsteht das Betain 23. Seine Stabilität ist entscheidend für die Geometrie des olefinischen Endprodukts, wobei die chemische Natur des Restes R das wichtigste Kriterium darstellt.

Ist R ein Elektronendonor (R = Alkyl), destabilisiert er das carbanionische Zentrum und somit das Betain, und es zerfällt schnell in ein Phosphinoxid 24 und ein (Z)-Olefin 25. Ist R ein starker Elektronenacceptor (R = COR', COOR', CN), wird die negative Ladung delokalisiert, und 23 existiert lange genug, um in das thermodynamisch stabilere Betain 26 mit transoid stehenden Resten R und R' übergehen zu können. Dessen Fragmentierung liefert selektiv das (E)-Olefin 27. Mit schwachen Elektronenacceptoren R (R = Ph, CH=CHR', C CR') kommen Zerfall und Rotation um die C-C-Bindung von 23 etwa gleich stark zum Zuge; man erhält Gemische der Doppelbindungsisomeren 25 und 27.

Entsprechend, nur mit umgekehrtem Vorzeichen, beeinflussen auch die Substituenten am positiv geladenen Phosphoratom die Stereochemie der Reaktion. Ersetzt man die drei Phenylgruppen (schwach Elektronenacceptoren) durch Alkylreste wie n-Butyl oder Cyclohexyl (Elektronendonoren), wird die positive Ladung stabilisiert, die Lebensdauer von 23 steigt, und mehr (E)-Olefin entsteht [18].

Auch die Verwendung eines polaren Lösungsmittels, welches das Betain solvatisiert, der Zusatz von Lithiumsalzen [19]- Li^+ stabilisiert das Carbanion koordinativ - oder Erhöhung der Reaktionstemperatur [19] steigern den (E)-Anteil im Produkt.

Der dargelegte Mechanismus kann die experimentellen Ergebnisse und insbesondere den stereochemischen Verlauf der Wittig-Reaktion weitestgehend erklären.

5. Analytik methylenunterbrochener Diolefine

Am Schluß dieses allgemeinen Kapitels soll ein kurzes Wort über die Identifikation und quantitative Analyse methylenunterbrochener Verbindungen stehen.

Während IR-, Massen- und UV-Spektroskopie im Regelfall keinen Beitrag zum Nachweis der 1,4-Dienstruktur liefern, gelingt mittels Kernresonanzspektroskopie die vollständige Strukturzuordnung und sogar die Ermittlung von Isomerenverhältnissen.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint die zentrale CH_2-Gruppe rein aliphatisch substituierter methylenunterbrochener Diene als Multiplett bei einer typischen Verschiebung von 2,7 - 2,9 ppm (δ-Skala), in analogen Eninen und Diinen etwas tiefer (δ 2,9-3,1). Ein Schluß auf die Stereochemie der Doppelbindungen ist aus dem Protonenspektrum nicht möglich, da die chemischen Verschiebungen der Olefinprotonen sehr ähnlich sind.

Die mit Abstand wertvollste Strukturs onde für methylenunterbrochene Mehrfachbindungssysteme ist die ^{13}C-Kernresonanz. Wie Untersuchungen von J. Bus et al. [20] bzw. K.Stoffel et al.[21] an Verbindungen aus der Fettsäurereihe zeigen und sich in meiner Diplomarbeit nachvollziehen ließ [10], ist die chemische Verschiebung der zu den Doppelbindungen α-ständigen CH_2-Kohlenstoffkerne in typischer Weise von der Geometrie der Doppelbindung abhängig. In beidseits aliphatisch substituierten Dienen ergibt sich mit einer Abweichung von nur ±0,3 ppm folgendes Bild:

Geometrie	R-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH_2-R			
Z,Z	27,2	25,7	27,2	
Z,E	27,2	30,5	32,0	ppm
E,E	32,0	35,7	32,0	

In methylenunterbrochenen Eninen tritt eine starke Hochfeldverschiebung beim Signal des zentralen CH_2-Kohlenstoffs auf. Die typischen δ-Werte liegen bei (Z)-Eninen um 18 ppm.

Aus den ^{13}C-NMR-Spektren lassen sich auch quantitative Aussagen über die Isomerenverhältnisse gewinnen. Da allerdings in der ^{13}C-NMR die Signalintensität stark von Relaxationseffekten abhängt [22], dürfen nur chemisch analoge Kerne (z.B. die Methylenunterbrechungssignale zweier Isomerer) verglichen werden. Die Resultate stimmen mit nur ca. 1 % Fehler mit denen der gaschromatographischen Analyse überein.

Für die GC-Analyse der Substanzen sind Kapillarsäulen notwendig, da die (Z)- und (E)-Formen oft sehr ähnliches Retentionsverhalten zeigen. Eine präparative Trennung der geometrischen Isomeren ist im allgemeinen weder destillativ noch chromatographisch möglich.

Die spezifischen analytischen Probleme bei Leukotrienen werden in Teil C in einem eigenen Kapitel angesprochen.

B. Methylenunterbrochene Pheromone

1. Allgemeines

1.1. Vorkommen und biologische Funktion von Pheromonen

Pheromone sind chemische Botenstoffe, mit deren Hilfe Individuen einer Art Information austauschen [23]. Ihre Wahrnehmung durch ein solches Individuum löst bei diesem oft ein spezifisches Verhalten aus, zum Beispiel Flucht, Aggregation oder sexuelle Attraktion. Pheromone sind von sehr primitiven Lebewesen (Pilze [24], Algen [25]) bis hin zu Säugetieren (Schweine, Rhesusaffen [26]) nachgewiesen; Humanpheromone werden postuliert [27]. Am besten erforscht sind die Sexualpheromone von Schmetterlingen.

Diese sind Gemische definierter Zusammensetzung aus zwei oder mehreren strukturell ähnlichen Verbindungen, zumeist monofunktionalen, unverzweigten Aliphaten mit einer Kettenlänge zwischen C_{10} und C_{20} und einer oder mehreren Doppelbindungen, deren Lage und Geometrie entscheidend für die Wirkung sind [28].

Das Sexualpheromon wird vom weiblichen Tier aus einer Drüse am Hinterleib abgesondert und vom Wind verfrachtet. Trifft es auf die Antenne, das hochspezialisierte und -empfindliche Riechorgan eines männlichen Tieres der gleichen Art, fliegt dieses auf die Duftquelle zu, und letztlich kommt es zu einer - in ihrem Ablauf oftmals von anderen Pheromonen gesteuerten - Kopulation.

Eine Theorie über die Perzeption des Pheromons [29] geht davon aus, daß das Pheromonmolekül durch Diffusion im Riechorgan an einen Rezeptor in der Membran einer spezifischen Sinneszelle gelangt, an diesen gebunden und somit erkannt wird. Durch das Eindringen des Pheromonmoleküls in die Lipiddoppelschicht wird deren Ordnung gestört, und die Fluidität der Membran steigt [30] (Untersuchungen von R. Wax [30b] zeigen, daß Pheromone dazu in der Lage sind). In die Membran eingelagerte Proteine werden dadurch mobil, lagern sich zusammen

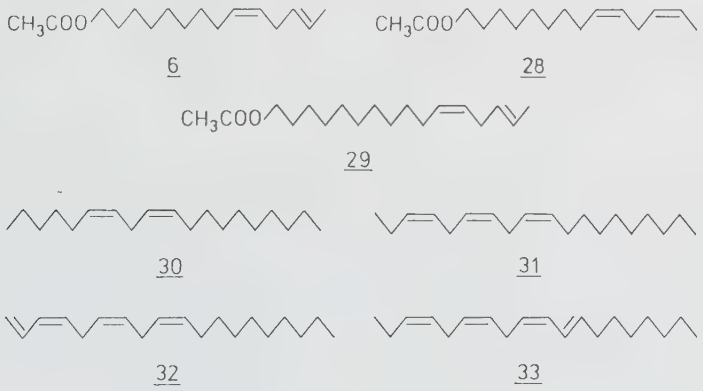
und öffnen so einen Ionenkanal für Natrium- und Kaliumionen. Beim Ausströmen der Ionen entlädt sich eine elektrische Kapazität, die Potentialänderung breitet sich über die Membranoberfläche aus und löst einen Nervenimpuls aus. Den Vorgang kann man mit elektrophysiologischen Methoden verfolgen: man greift mit Mikroelektroden die Spannung zwischen einer Rezeptorzelle und dem zum Gehirnganglion führenden Nerv ab und bläst Pheromone auf die Antenne. Aus der Amplitude des Potentialsprungs läßt sich auf die physiologische Wirkung der Substanz rückschließen [31]. Pheromoncharakter eines Stoffes kann indessen nur ein Verhaltenstest bestätigen.

Die Sexualpheromone von Insekten sind auch von wirtschaftlichem Interesse, da sie eine Schädlingsbekämpfung ermöglichen, die im Vergleich mit der bisher geübten Praxis des flächenhaften Einsatzes - toxischer - Pestizide deutlich weniger umweltbelastend ist. Pheromone können einerseits eine Indikatorfunktion erfüllen - aus der Zahl der in Pheromonfallen gefangenen Tiere kann man Populationsdichten und Flugtermine ermitteln und den Einsatz konventioneller Pestizide auf ein Minimum beschränken -, andrerseits können sie nach der sogenannten Verwirrtechnik [32] auch direkt zur Eindämmung einer Schädlingspopulation eingesetzt werden: Massive Aufstellung von Pheromonquellen führt bei den Tieren zu einer Reizüberflutung und macht sie kopulationsunfähig. Diese Methode ist deshalb besonders interessant, weil sie völlig auf Gifteinsatz verzichten kann [33] und (wegen der Artspezifität der Pheromonwirkung) harmlose oder nützliche Spezies nicht zu Schaden kommen. Allerdings sollte man sich auch hierbei im Klaren sein, daß der Ausfall einer Art gravierende Folgen für ein ganzes Ökosystem haben kann.

1.2. Strukturen methylenunterbrochener Pheromone

Eine Reihe pheromonwirksamer Substanzen sind n,n+3-Diene. Zu diesen zählen das Tetradeca-(Z)9,(E)12-dienyl-1-acetat 6 (Sexuallockstoff bei noctuides-Schmetterlingsarten [28]), sein (Z,Z)-Isomer 28 (Abwehrstoff bei plodia interpunctuella[34]), Hexadeca-(Z)11,(E)14-dienyl-1-acetat 29 (attractant bei enrois occulta [35]) und die Kohlenwasserstoffe Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien 30 (Pheromonkomponente beim Kiefernspanner bupalus piniarius [36]), Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien 31 (bei boarmia selenaria, einem Avocadoschädling [37] und alsophila quadripunctata [38]), Nonadeca-1,(Z)3,(Z)6,(Z)9-tetraen 32 (beim Frostspanner operophthera brumata [39]) und Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9,(E)11-tetraen 33 (bei alsophila pometaria [1]). Die Verbindungen 28, 30 und 31 wurden im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert.

Formelbild 4: Strukturen methylenunterbrochener Pheromone



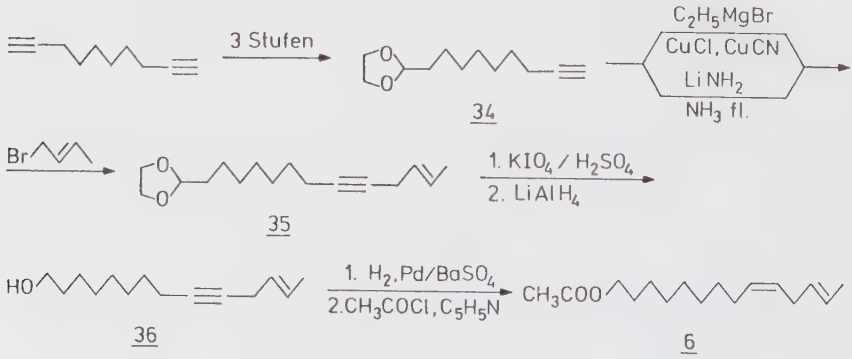
1.3. Bekannte Synthesen

Alle obigen Substanzen wurden bereits auf anderen Wegen dargestellt. Die meisten Synthesen ähneln sich stark, Acetylen-Kupplung und katalytische Hydrierung sind meist die Schlüssel-

stufen. Daher sollen nur einige Beispiele herausgegriffen werden.

Das Tetradecadienylacetat 6 wurde von H.Su et al. [40] dargestellt (Formelbild 5). Aus Deca-1,9-diin wurde nach einer Methode von Walborsky et al. [41] das Dioxolan 34 synthetisiert, dieses auf zwei verschiedenen Wegen mit (E)-Crotylbromid (s. hierzu allerdings S. 6) zum methylenunterbrochenen Enin 35 umgesetzt, das Acetal mit KIO_4/H_2SO_4 gespalten und der entstandene Aldehyd zum Eninol 36 reduziert. Lindlar-Hydrierung und Acetylierung liefern 37. Angaben über mit entstandenes 28 liegen nicht vor.

Formelbild 5: Synthese von Tetradeca-(Z)9,(E)12-dienyl-1-acetat nach Su et al.[40]



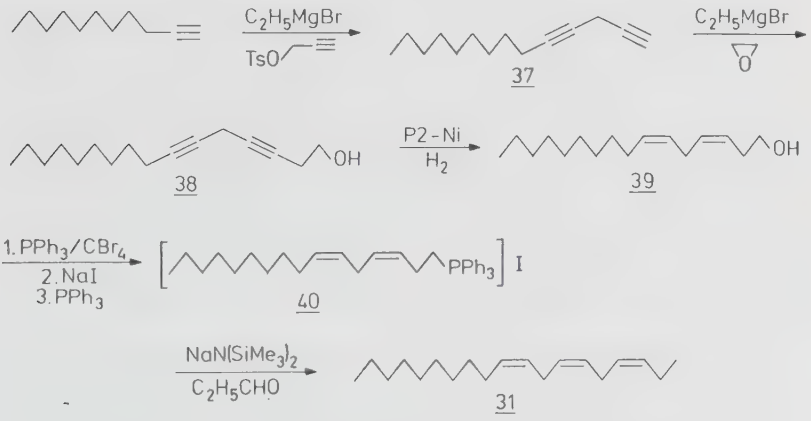
Die Substanz wurde auch auf einem nicht über Acetylene laufenden Weg durch die Kombination Julia-Ringöffnung/Wittig-Reaktion dargestellt [6].

Als Beispiel für die Synthesen der Pheromon-Kohlenwasserstoffe 30-33 sei hier die Arbeit von Becker et al.[37] über Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien 31 angeführt (Formelbild 6):

Undec-1-in wird mit Propargyltosylat zum Tetradeca-1,4-diin 37 gekuppelt, mit Ethylenoxid zum Alkohol 38 verlängert, dieser über P2-Nickel-Katalysator [42] (Z)-selektiv semihydriert

und das Dienol 39 in drei Stufen in das Phosphoniumsalz 40 überführt. Durch Wittig-Reaktion des korrespondierenden Ylids mit Propanal wird das Trien 31 dargestellt.

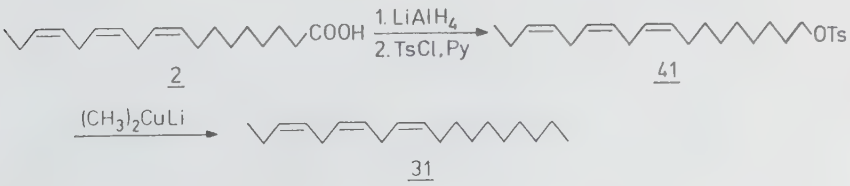
Formelbild 6: Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien 31 nach Becker et al. [37]



Auf ähnlichen Wegen wurden die Nonadecatetraene 32 [39),43)] und 33 sowie dessen (Z)11-Isomer [1)] synthetisiert.

Erwähnenswert ist noch eine Synthese von 31 [44)], in der die beiden Methylenunterbrechungen nicht aufgebaut, sondern aus einem Naturstoff übernommen werden. Linolensäure 2 wird zum Alkohol reduziert, dieser tosyliert und das entstandene 41 mit $(CH_3)_2CuLi$ alkyliert, wobei 31 entsteht (Formelbild 7).

Formelbild 7: Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien 31 nach Conner et al.[44)]



Der Vorteil dieser Synthese ist die kurze, unkomplizierte Reaktionssequenz, ihr Nachteil der hohe Preis linolsäurefreier Linolensäure.

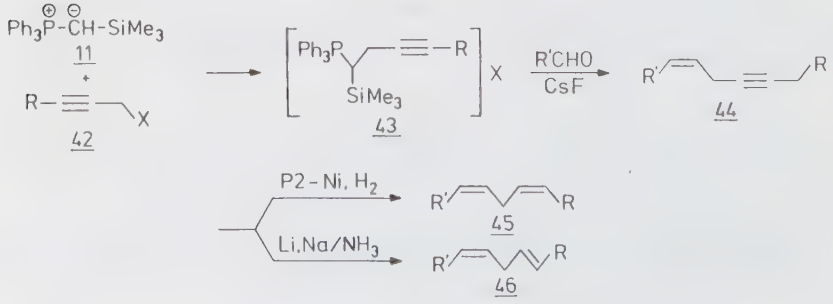
2. Eigene Arbeiten

2.1. Synthesekonzept

Die in situ-Wittig-Reaktion [9),10)] kann bei der Knüpfung der zweiten Doppelbindung eines methylenunterbrochenen Diens sowohl in puncto Ausbeute als auch Stereoselektivität ohne weiteres mit anderen Methoden konkurrieren. Probleme wirft hingegen die Geometrie der anderen Doppelbindung auf. Daher wurde nach einem Weg gesucht, nach dem beide Olefineinheiten stereoselektiv aufgebaut werden können. Die Kombination aus in situ-Wittig-Reaktion und Semihydrierung einer Dreifachbindung erschien vielversprechend; folgende Synthesesequenz wurde erprobt (Formelbild 8):

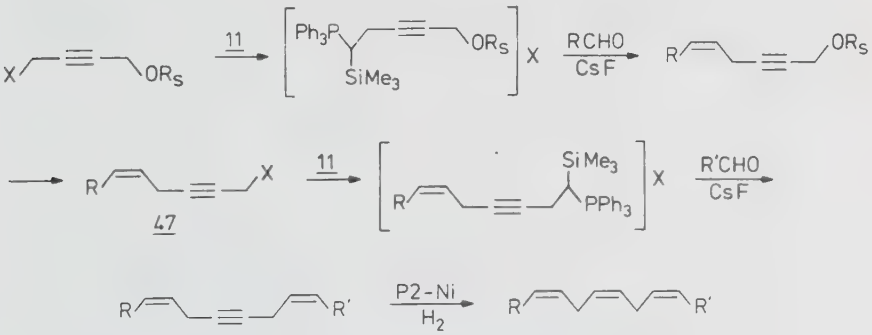
1) Darstellung 1-trimethylsilylierter Alk-3-inylphosphoniumsalze 43 aus dem Ylid 11 und Propargylhalogeniden 42
2) In situ-Wittig-Reaktion von 43 mit Caesiumfluorid und einem Aldehyd zu einem (Z)1-En-4-in 44
3) Semihydrierung der Dreifachbindung mit P2-Ni [42)] zum (Z,Z)-Dien 45 bzw. Reduktion mit Lithium [45)] oder Natrium [46)] in flüssigem Ammoniak zum (Z,E)-Dien 46.

Formelbild 8: Synthesekonzept für sterisch einheitliche n,n+3-Diene 45 und 46



Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich die Synthesemethode zum Aufbau mehrfach methylenunterbrochener Systeme eignet. Dazu muß der Alkylrest R im 1-Halogenalk-2-in 42 durch CH_2OR_S (R_S = Schutzgruppe) z.B. Alkyl- oder THP-Ether) ersetzt und nach der in situ-Wittig-Reaktion die Schutzgruppe abgespalten sowie in eine Halogenidfunktion umgewandelt werden. Ausgehend von 47 wird die gleiche Reaktionsfolge (Umsetzung mit dem Salz 11 und in situ-Wittig-Reaktion) nochmals ausgeführt. Für die Sequenz Deprotektion/Halogenierung konnte eine einfache Eintopfsynthese verwendet werden. Formelbild 9 zeigt das Synthesekonzept auf.

Formelbild 9: Synthesekonzept für doppelt methylenunterbrochene all(Z)-Triene

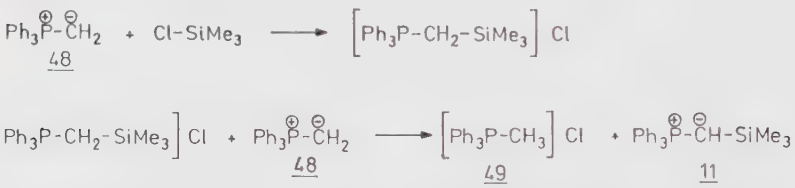


Für beide Aufgabenstellungen konnten Lösungen gefunden und an Pheromonkomponenten realisiert werden.

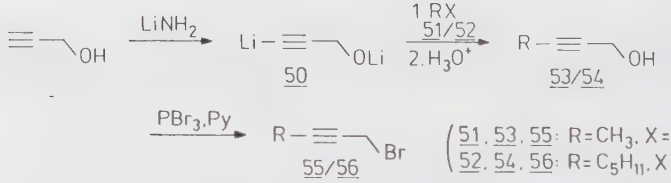
2.2. Synthese der Ausgangsstoffe

Das silylierte Salz 11 wurde nach Schmidbaur und Tronich [47] aus Methylentriphenylphosphoran und Chlortrimethylsilan in Molverhältnis 2:1 durch Umylidierung dargestellt. Das Nebenprodukt, das Phosphoniumsalz 49, fällt aus Toluol aus, 11 bleibt in Lösung. Da das sehr feuchtigkeits- und luftempfindliche Phosphoran in sehr reiner Form benötigt wird - sonst

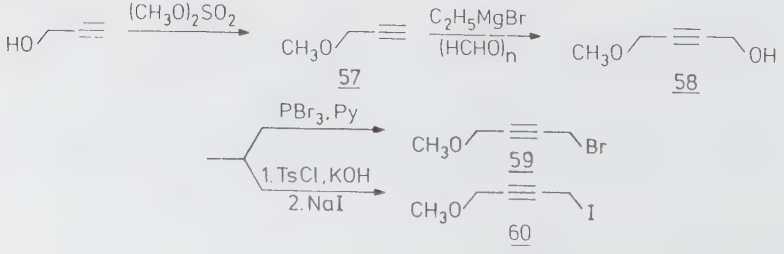
kristallisieren die Salze vom Typ 43 nicht -, wird es durch Destillation im Ölpumpenvakuum gereinigt.



Die 1-Bromalk-2-ine wurden nach gängigen Methoden aus Propargylalkohol dargestellt. Umsetzung mit 2 Äquivalenten Lithiumamid ergibt das Dianion 50, das mit Halogenalkanen 51 bzw. 52 alkyliert und mit wäßriger Säure zu den verlängerten Alkinolen 53/54 hydrolysiert wird [48]. Deren Umsetzung mit Phosphortribromid und wenig Pyridin liefert die Bromide 55/56 [49]:



Das für die Synthese doppelt methylenunterbrochener Triene benötigte 1-Brom-4-methoxybut-2-in 59 wurde aus Propargylmethylether 57 durch Überführung ins 1-Brommagnesio-Alkin, Umsetzung mit Paraformaldehyd und Bromierung des Alkohols 58 hergestellt. Auf dem Umweg über das Tosylat ist auch das analoge Jodid 60 zugänglich.



Die Darstellung von 58 durch Monoalkylierung von But-2-in-1,4-diol lohnt sich mangels Selektivität nicht; es entsteht auch eine erhebliche Menge bis-Ether.

Die verwendeten Aldehyde wurden gekauft, mit Ausnahme von 9-Acetoxynonanal (durch Ozonolyse von Oleylacetat und fraktionierte Destillation dargestellt [50]) und Dec-(E)2-enal (durch Wittig-Reaktion von n-Octanal mit Formylmethylentriphenylphosphoran [51]). Redestillation aller Aldehyde vor dem Einsatz ist empfehlenswert, das oxidationsempfindliche Hexanal wurde unter Stickstoff aufbewahrt.

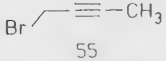
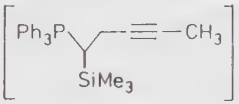
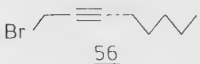
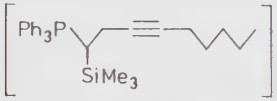
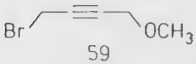
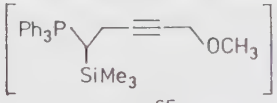
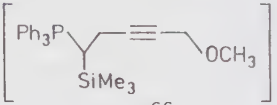
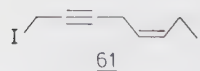
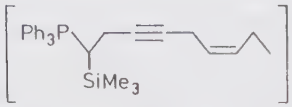
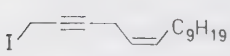
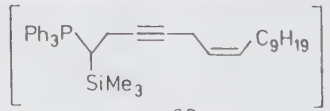
2.3. Synthese der silylierten Phosphoniumsalze 43 [10),52)]

Die 1-Trimethylsilylalk-3-inyl-triphenylphosphoniumsalze 63-68 wurden durch Zutropfen etherischer Lösungen der Propargylhalogenide 55, 56, 59-62 zu einer Etherlösung des silylierten Ylids 11 dargestellt. Die Salze fallen zunächst flockig, nach einigem Rühren kristallin aus. Eine Übersicht der dargestellten Salze gibt Tabelle 1 (umseitig).

Man erhält die Phosphoniumsalze 63-68 als leichte Kristallpulver, die sich beim Schmelzen zersetzen. Im Gegensatz zu den kaum feuchtigkeitsempfindlichen Alkenylsalzen [10] sind die acetylenischen Salze mäßig bis stark hygroskopisch und zerfließen an feuchter Luft zu braunen Ölen. Dabei spaltet sich, wie im ^{1}H-NMR-Spektrum feststellbar ist, die Trimethylsilylgruppe ab.

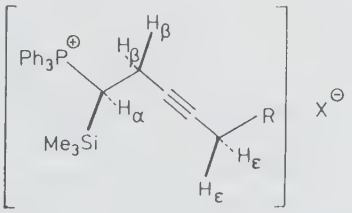
Solvens und Ausgangsstoffe müssen sauber und sehr trocken sein, da die Substanzen sonst nicht kristallisieren. Manchmal muß das letzte Drittel der Halogenidmenge in einem Guß zugegeben werden, um Kristallisation zu erreichen. Salze mit langkettigen oder sperrigen Resten R (67,68) kristallisieren äußerst schlecht; in der nachfolgenden Wittig-Reaktion können sie aber - mit gewissen Ausbeuteverlusten - auch als Öle eingesetzt werden.

Tabelle 1: 1-Trimethylsilylalk-3-inyl-triphenylphosphoniumsalze aus Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11 und Propargylhalogeniden

Halogenid	Phosphoniumsalz	Smp. (°C, Zers.)	Ausbeute (%)
 55	 63	75-78	97
 56	 64	67-69	92
 59	 65	116-118	96
60	 66	110-112	91
 61	 67	(Öl)	73
 62	 68	(Öl)	52

Die Substanzen sind spektroskopisch gut charakterisierbar. Im IR-Spektrum erscheinen als typische Banden die Valenzschwingung der zum Phosphor α-ständigen C-H-Bindung bei 2790 cm^{-1} (mittelstark, etwas breit) sowie die Gerüstschwingungen der Triphenylphosphoniumeinheit (1480, 1430 und 1100 cm^{-1}) und der Trimethylsilylgruppe (1250, 840 und 740 cm^{-1}). Die Dreifachbindung ist zu symmetrisch substituiert, um eine verwertbare Bande zu bedingen. Aufgrund des hygroskopischen Verhaltens der Salze ist die Aufnahme der Spektren manchmal schwierig.

Die charakteristischen Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum sind jene der zu den Heteroatomen α- und β- ständigen Protonen. H_α erscheint als - manchmal verzerrtes - Doppeldublett, hervorgerufen durch die Kopplung mit dem Phosphor (J = 21 Hz) und unterschiedliche Kopplungen mit den beiden - aufgrund des Chiralitätszentrums an C_α diastereotopen - β-Protonen; die typische Lage ist bei 4-5 ppm. Die β-ständigen Wasserstoffe ergeben ein komplexes, unsymmetrisches Multiplett bei ca. 3 ppm und koppeln wahrscheinlich geminal. Der spektroskopische Nachweis der Dreifachbindung gelingt bei dem methylsubstituierten Salz 63, wo die CH_3-Protonen in ε-Position (s.Skizze, R = H) durch acetylenische 1,4-Kopplung mit den β-Wasserstoffen zu einem Triplett mit kleiner Kopplungskonstante (J = 2,5 Hz) aufgespalten werden.



Die Massenspektren der Verbindungen sind - wenn ihre Aufnahme überhaupt gelingt, denn die Salze sind schwerflüchtig - wenig aussagekräftig. Base peak ist meist $Ph_3P^{\oplus}$ (m/e 262).

Interessant ist das Auftreten von Peaks bei m/e 151/153 und 136/138, entsprechend Fragmenten $Br(CH_3)_2SiCH_2^+$ und $Br(CH_3)SiCH_2]^+$, die auf eine Koordination des Bromatoms ans Silicium hindeuten.

2.4. Methylenunterbrochene Pheromonkomponenten durch in-situ-Wittig-Reaktion

2.4.1. Einfach methylenunterbrochene Diene

Aus den Phosphoniumsalzen 63 und 64 wurden nach der in situ-Wittig-Technik (s. Abschnitt A 3, S.4) methylenunterbrochene Enine dargestellt und diese zu Dienen semihydriert. Die Reaktion wird so ausgeführt, daß Aldehyd und Phosphoniumsalz gemeinsam in DMF vorgelegt werden, dann das Fluorid zugesetzt und die Mischung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Aufarbeitung geschieht durch Versetzen mit Wasser, Extraktion mit Hexan oder Hexan/Ether-Gemisch und Säulenchromatographie oder Kugelrohrdestillation.

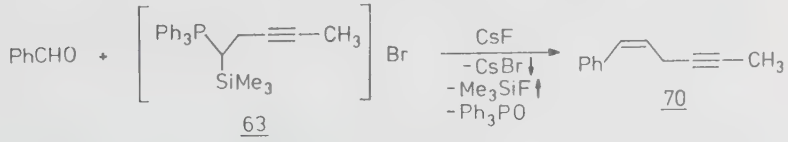
Für die (Z)-selektive Semihydrierung wurde der von Brown und Ahuja entwickelte Katalysator P2-Nickel [42] eingesetzt. P2-Ni ist ein Nickelborid, das in situ aus Nickel(II)-acetat und Natriumborhydrid erzeugt wird. Das Reaktionsmedium ist Ethanol; es muß Wasser enthalten. Als Moderator wird Ethylendiamin verwendet.

Der Vorteil gegenüber dem Lindlar-Katalysator [53] liegt in der größeren Selektivität und Zuverlässigkeit, denn Lindlar-Hydrierungen sind empfindlich von Art und Konzentration des Katalysatorgiftes abhängig; häufig tritt Überhydrierung ein, speziell bei Eninen entstehen oft Gemische verschieden stark hydrierter Produkte [54]. Der Nachteil von P2-Ni ist, daß er nicht allgemein angewandt werden kann; außer Dreifachbindungen werden auch konjugierte Diene und, wie sich herausstellte (s. S.28), terminale Doppelbindungen angegriffen.

Nach den von Boeckman und Thomas [45] sowie Campbell und Eby [46] beschriebenen Methoden mit Lithium bzw. Natrium in flüssigem Ammoniak wurde auch eine (E)-selektive Reduktion der Dreifachbindung versucht. Die Ergebnisse zeigen kein einheitliches Bild. Mit Lithium [45] entstand in einem Fall hochgradig selektiv das (Z,Z)-Dien, in einem anderen Fall war keine Reaktion feststellbar. Natrium in flüssigem Ammoniak ließ ein Gemisch konjugierter Diene entstehen.

2.4.1.1. Modellreaktion: Synthese von 1-Phenylhex-(Z)1-en-4-in, 70

Als analytisch einfach zu behandelndes Modellsystem wurde das kurzkettige Salz 63 mit Benzaldehyd und Caesiumfluorid zum 1-Phenylhex-(Z)1-en-4-in 70 umgesetzt:



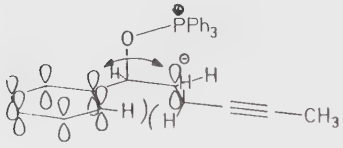
63 70

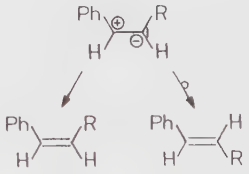
70 entsteht in befriedigender Ausbeute (60%) als farblose, süßlich riechende Flüssigkeit. Das Reaktionsprodukt ist ein Gemisch aus 86% (Z)- und 14% (E)-Isomer (GC).

Die (Z)-Geometrie des Hauptprodukts läßt sich durch NMR-Spektroskopie beweisen. Die Kopplungskonstante der olefinischen Protonen beträgt 11,5 Hz, ein für (Z)-Alkene typischer Wert. Auch das Methylenunterbrechungs-Kohlenstoffsignal im ^{13}C-NMR-Spektrum liegt mit δ 18,6 im für (Z)-Enine charakteristischen Bereich. Isomerisierung zu konjugiertem Enin oder Allen ist nicht nachweisbar.

Die gegenüber Wittig-Reaktionen mit aliphatischen Aldehyden geringere (Z)-Selektivität ist bekannt [9] und war auch bei den Umsetzungen von Benzaldehyd mit 1-Trimethylsilylalk-3-enyl-phosphoniumsalzen beobachtet worden [10]. Dieses Phäno-

men ist nicht ohne weiteres erklärbar; am plausibelsten erscheint das Zusammenwirken zweier Effekte: einer homokonjugativen Stabilisierung des Carbanions (linkes Bild), wobei allerdings die coplanare Anordnung des Ringes mit dem freien Elektronenpaar nicht die sterisch günstigste Konformation ist, und (rechtes Bild) die Stabilisierung einer dipolaren Form des olefinischen Produkts durch den Phenylsubstituenten derart, daß die Lebensdauer dieser Spezies für eine Rotation um die Bindungsachse und somit eine partielle (Z/E)-Isomerisierung des Produkts ausreicht.



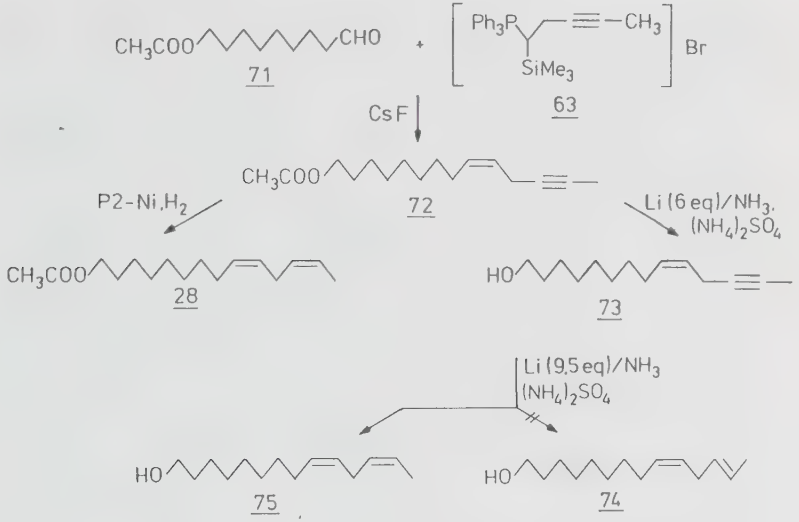


2.4.1.2. Synthese von Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dienyl-1-acetat, 28

Nach der erfolgreichen Modellreaktion wurde das Phosphoniumsalz 63 für die Synthese von Pheromonkomponenten eingesetzt. Von besonderem Interesse waren die (Z,Z)- und (Z,E)-Isomeren des Tetradeca-9,12-dienyl-1-acetats als Pheromone von Pflanzenschädlingen [6),34)]. Die verwendete Reaktionssequenz ist in Formelbild 10 skizziert.

Aus 63 und 9-Acetoxynonanal 71 entstand in 67% Ausbeute das Enin 72. ^{13}C-NMR-Spektroskopie weist das weit überwiegende Produkt als (Z)-Olefin aus, da die Signale der zur Doppelbindung α-ständigen Kohlenstoffe in Position 8 (δ 27,4) und 11 (Methylenunterbrechnung, δ 17,6) im erwarteten Bereich liegen (vgl. Abschnitt A 5, S.10). Gaschromatogramm und ^{13}C-NMR-Spektrum zeigen, daß im Produkt 95% (Z)-Isomer vorliegt und folglich die Wittig-Reaktion mit dem Alkinylsalz 63 ebenso stereoselektiv verläuft wie mit dem Alkenylanalogen [10),52)].

Formelbild 10: Synthese von Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dienyl-1-acetat 28 und -dien-1-ol 75

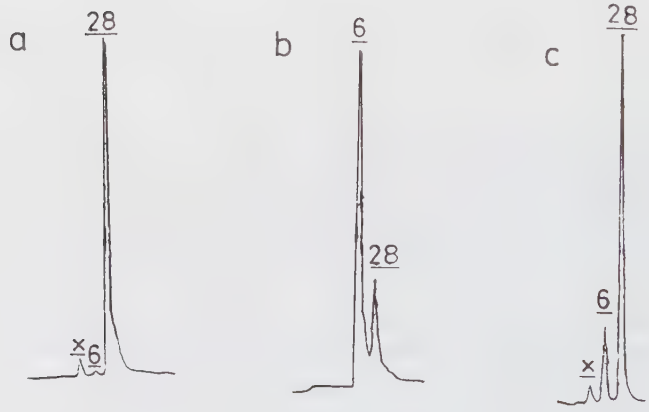


Die (Z)selektive Hydrierung zu 28 mit H_2/P2-Ni gelingt in 70% Ausbeute. Charakterisierbar ist die Substanz durch Massenspektroskopie (m/e 252 gegenüber 250 beim Edukt) und NMR: Die Protonen der terminalen Methylgruppe, die im Ausgangsstoff ein Triplett mit J = 2,5 Hz ergeben, liefern im Produkt ein Dublett mit J = 4,5 Hz, und die Integration des Olefinsignals ist jetzt doppelt so hoch wie die der Methylenunterbrechnungs- und OCH_2-Protonen. Auch im ^{13}C-NMR-Spektrum ändern sich die Signallagen des terminalen Methyl- (δ 12,6 ggü. 3,4 im Alkin 72) und des Methylenunterbrechnungskohlenstoffs (δ25,2 ggü 17,6) signifikant. Die Stereoselektivität der Reaktion ist größer als 99%, (E)12-Isomere sind

nicht nachweisbar. Somit ist durch Kombination von in situ-Wittig-Reaktion und Semihydrierung eine stereoselektive Synthese des repellant-Pheromons 28 möglich.

Mit Hilfe des so dargestellten (Z,Z)-Diens kann auch das Nebenprodukt der früher durchgeführten Synthese von Tetradeca-(Z)9,(E)12-dienyl-1-acetats 6 aus dem zu 63 analogen Alkenylsalz [10] als (Z,Z)-Dien 28 identifiziert werden, wie die nachstehend abgebildeten Ausschnitte aus den Gaschromatogrammen zeigen. Bei Cochromatographie der beiden Proben wächst der 28 zugehörige Peak auf Kosten des Signals von 6.

Abbildung 1: Beweis der Zusammensetzung des aus 1-Trimethylsilylpent-3-enyl-triphenylphosphoniumbromid und 9-Acetoxynonanal 71 aufgebauten Tetradecadienylacetats als Gemisch aus 6 und 28 durch GC-Cochromatographie mit aus 72 dargestelltem (Z,Z)-Dien 28



a) über En in 72 dargestelltes Dien 28 (x = (E)9,(Z)12-Isomer)
b) Gemisch der isomeren Diene 6 und 28 aus Alkenylsalz und 71
c) Cochromatogramm der beiden Proben

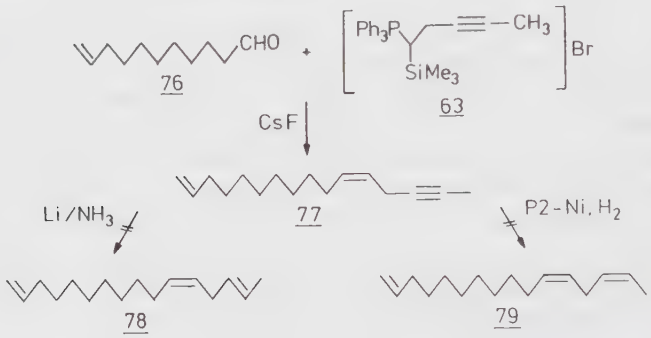
Die Synthese eines (Z,E)-methylenunterbrochenen Produkts nach der als (E)-selektiv beschriebenen Methode von Boeckman und Thomas [45] gelang nicht .

Es war von vorneherein klar, daß bei der Umsetzung von 72 mit Lithium in flüssigem Ammoniak die Estergruppe verseift und reduziert wird, daher wurden 6 Äquivalente Li (4 für die Estergruppe, 2 für die Dreifachbindung) eingesetzt. Der Überschuß erwies sich als zu gering; es wurde der Enin-Alkohol 73 erhalten. Erst dessen Umsetzung mit einem großen Überschuß an Lithium (9,5 eq) führte zu einem Dienol. ^{13}C-NMR Spektroskopie zeigt jedoch, daß es sich dabei nicht um die (Z,E)-Verbindung 74, sondern um das (Z,Z)-Tetradecadienol 75 handelt; die Signallagen der Kohlenstoffe 8,11 und 14 sind mit denen des Acetats 28 praktisch identisch. In dieser - ungewollten - Richtung ist die Reaktion aber hochgradig selektiv; aus den Intensitäten der ^{13}C-Signale der terminalen Methylgruppen berechnet sich ein (Z/E)-Verhältnis von 98:2, so daß die Reaktion in Fällen, wo die Hydrierung über P2-Ni versagt, vielleicht eine Alternative bietet.

2.4.1.3. Versuchte Synthese von Hexadeca-1,(Z)11,(E)14- und -(Z)14-trien 78 und 79

Die beiden Hexadecatriene 78 und 79 sind als Pheromonvorstufen von Interesse. So ist durch Hydroborierung aus 78 das Hexadeca-(Z)11,(E)14-dien-1-ol darstellbar [10], dessen Acetat 29 bei enrois occulta [35] und einigen anderen Schmetterlingsarten Pheromonwirkung hat. Es war nach den Erfahrungen mit den Tetradecadienylacetaten (s. voriger Abschnitt, S.24 ff.) zu erwarten, daß sich 78 und 79 aus dem käuflichen Aldehyd Undec-10-enal 76 über das Dienin 77 darstellen lassen. Die geplante Synthese ist in Formelbild 11 (umseitig) kurz skizziert.

Formelbild 11: Geplante Synthese der Hexadecatriene 78 und 79 aus dem silylierten Phosphoniumsalz 63 und Undec-10-enal



Die Darstellung von 77 durch in situ-Wittig-Reaktion gelingt in 80% Ausbeute und zu 96% (Z)-selektiv. Die Identifizierung gelingt über die ^{13}C-NMR-Verschiebung der allylischen bzw. propargylischen Kohlenstoffe (C-10: 27,4, C-13: 17,6, C-16: 3,4). Die terminale Doppelbindung liefert außer im ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektrum im IR-Spektrum (1650, 980 und 900 cm^{-1}) ein typisches Peakmuster.

Überraschend versagten in diesem System jedoch die Versuche einer Semihydrierung. Das Alkin 77 ließ sich auch mit erheblichem Lithiumüberschuß nicht zum Alken 78 reduzieren und wurde unumgesetzt wieder isoliert. Die Reaktion mit P2-Ni andererseits lieferte überhydrierte Produkte: die terminale Doppelbindung wurde vollständig hydriert, die beiden internen Doppelbindungen partiell (wie die Integrationsverhältnisse im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen); das Gaschromatogramm zeigt ein Produktgemisch. Das Resultat läßt vermuten, daß die zweite mit P2-Ni hydrierbare Funktion einen aktivierenden Effekt auf das Gesamtsystem hat.

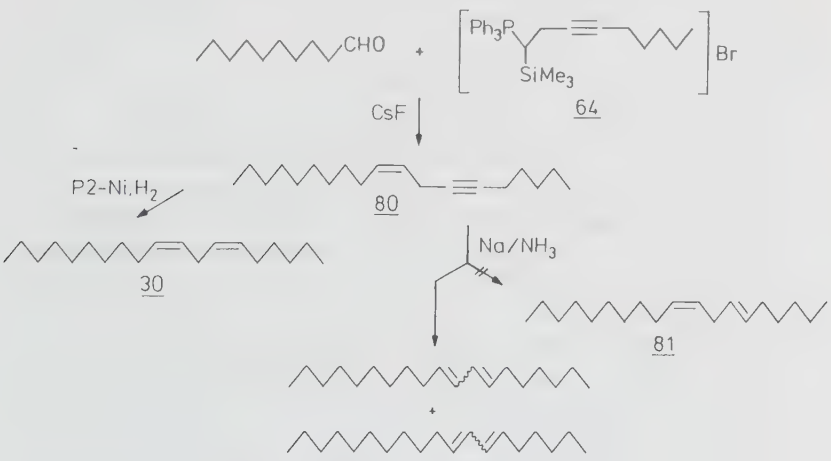
Als Alternative zu dieser Darstellungsweise bliebe also die Umwandlung von 76 in ein geschütztes Derivat von 11-Hydroxyundecanal und dessen Reaktion mit 63 analog 2.4.1.3. (S.24).

Auch die Hydroborierung von 77 zum terminalen Alkohol könnte, falls sie in Gegenwart einer Dreifachbindung gelingt, mit nachfolgender Reduktion des Alkins einen Syntheseweg für 29 oder sein (Z)12-Isomeres eröffnen.

2.4.1.4. Synthese von Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien, 30

Das auch für die Leukotriensynthese (S. Abschnitt C 2.2.1.2.) interessante Phosphoniumsalz 64 kann als Ausgangssubstanz für den pheromonaktiven [36] Kohlenwasserstoff 30 dienen (Formelbild 12).

Formelbild 12: Synthese von Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien 30 und Versuch der Synthese des (E)9-Isomers 81



Umsetzung von 64 mit n-Decanal und Caesiumfluorid liefert das methylenunterbrochene Enin 80 in 79 % Ausbeute; das (Z/E)-Verhältnis beträgt 96:4 (GC, ^{13}C-NMR). Die Semihydrierung gelingt ebenfalls in guter Ausbeute (86 %, Gesamtausbeute der Sequenz 56 → 64 → 80 → 30: 63 %). 30 wird durch Massen- (M^+: m/e 264) und Kernresonanzspektroskopie identifiziert:

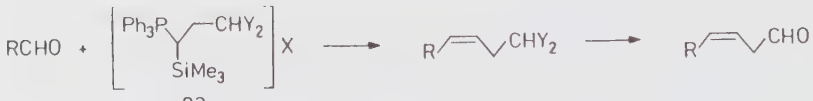
Integrationsverhältnis Olefin-zu Methylenprotonen 4:2, Lage und Intensität der allylischen Kohlenstoffsignale (C-8: δ25,6 C-5, C-11: δ27,3) sind typisch für (Z,Z)-methylenunterbrochene Diene.

Der Versuch, aus 80 nach der Methode von Campbell und Eby [46] das (Z,E)-Dien 81 zu erhalten, mißlang. Ein stark aufgespaltenes Olefinsignal und das Fehlen eines Peaks bei δ2,8 deuten darauf hin, daß Umlagerung zu konjugierten Isomeren eingetreten war. Das Gaschromatogramm zeigt mehrere Produkte, vermutlich stellungs- und (Z/E)-isomere Diene.

2.4.2. Doppelt methylenunterbrochene Triene

Ermutigt durch die gelungene Synthese der beiden pheromonaktiven Diene 28 und 30 wurde nun versucht, die Methode auf die Darstellung der all(Z)-1,4,7,-Triene 31 und 33 anzuwenden.

Es war klar, daß die zentrale Doppelbindung aus der Acetyleneinheit hervorgehen muß, denn alle anderen Möglichkeiten (auch die Wittig-Reaktion mit dem „baukastensystem-geeigneten" Phosphoniumsalz 82 mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe, siehe Skizze) müssen über $\beta\gamma$-ungesättigte Aldehyde laufen.



82
(Y = OR, SR)

Diese Aldehyde sind aber, aufgrund der sehr aciden α-Protonen, sehr labil und neigen zu Kondensation oder zur Umlagerung in die stabileren αβ-ungesättigten Isomeren:

Daher wurde das bereits in Abschnitt B 2.1 (S.17) skizzierte Synthesekonzept benutzt: Darstellung eines Dienins aus einem Derivat des But-2-in-1,4-diols durch zweimalige Wittig-Reaktion und Semihydrierung zum Trien.

Die zentrale Problematik dieser Reaktionsfolge ist der Schritt vom geschützten Alkohol zum - mit dem silylierten Ylid 11 reaktionsfähigen - Propargylhalogenid.

Es zeigte sich, daß diese Umwandlung im vorliegenden Fall (in Abwesenheit funktioneller Gruppen) in einer Eintopfreaktion möglich ist. Nach einer von Jung und Lyster entwickelten Methode [55] können Dialkylether mit überschüssigem Jodtrimethylsilan 83 (≙ 2,5 Äquivalente) in zwei Alkyljodide gespalten werden:

$$R\text{-}O\text{-}R' + \underset{\underline{83}}{Me_3SiI} \longrightarrow R\text{-}O\text{-}SiMe_3 + R'\text{-}I$$

$$R\text{-}O\text{-}SiMe_3 + \underset{\underline{83}}{Me_3SiI} \longrightarrow R\text{-}I + Me_3Si\text{-}O\text{-}SiMe_3$$

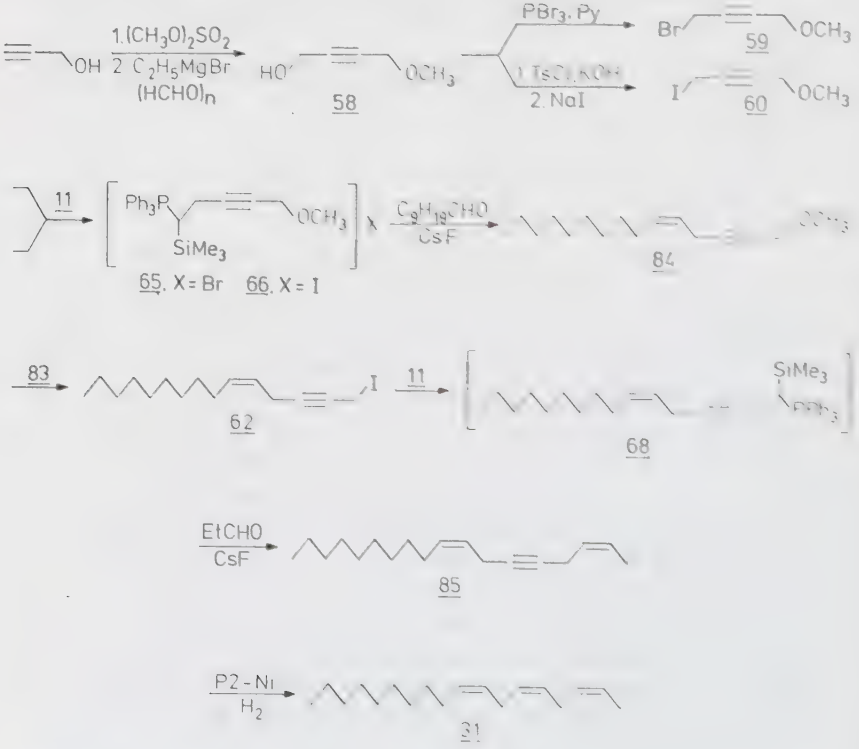
Besonders gut sind, wie sich bei den Untersuchungen erwies, Methylether geeignet, die zwar langsamer reagieren als z.B. Benzylether (Reaktionszeit 1-2 Tage gegenüber wenigen Stunden, das Nebenprodukt CH_3I ist aber leicht flüchtig und somit gut abtrennbar, zudem ist die Methyletherstruktur chemisch sehr stabil und fordert bei den vorausgehenden Umsetzungen keine schonenden Bedingungen. Vorteilhaft ist ferner, daß mit dem Jodalkan ein sehr reaktives Halogenid entsteht und daß die Ausbeuten im allgemeinen gut sind. Mit Hilfe dieser Reaktion konnte die Synthese bis-methylenunterbrochener Triene in Angriff genommen werden.

2.4.2.1. Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien, 31

Ausgangspunkt für die Synthese des Pheromonkohlenwasserstoffes 31 waren die aus Propargylalkohol in 4 bzw. 5 Stufen

dargestellten Phosphoniumsalze 65 und 66 (s. S.18-20). Sie wurden mit n-Decanal und CsF zum 1-Methoxypentadec-(Z)5-en-2-in 84 umgesetzt. Die mäßige Ausbeute von 73 % dürfte auf Verunreinigungen in dem öligen Salz 68 zurückzuführen sein. Die Semihydrierung über P2-Ni-Katalysator ergab schließlich den Pheromonkohlenwasserstoff 31 in 61 % Ausbeute. Einen Überblick über die Synthese gibt Formelbild 13.

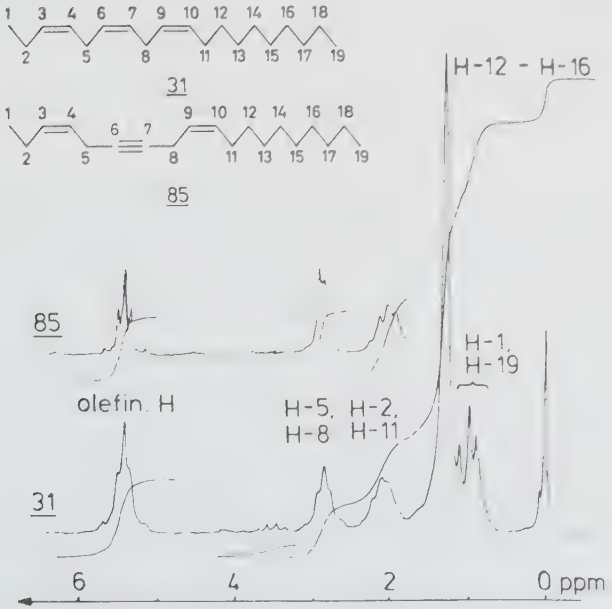
Formelbild 13: Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien 31

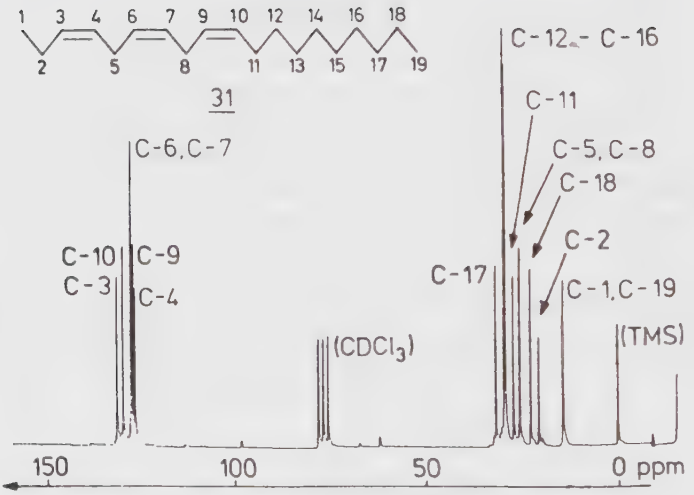


GC und ^{13}C-NMR-Spektroskopie zeigen, daß das Produkt zu 90 % das all(Z)-Isomer 31 und nur geringen Mengen der (E,Z,Z)- und (Z,Z,E)-Isomeren (je 4-5 %) enthält. Die bis-methylenunter-

brochene Trienstruktur von 31 läßt sich durch das Integrationsverhältnis zwischen den Olefin- und Methylenunterbrechungsprotonen im ^{1}H-NMR-Spektrum belegen (3:2 gegenüber 1:1 im Dienin 85). Die all(Z)-Stereochemie der Doppelbindungen beweist das ^{13}C-NMR-Spektrum (C-5, C-8: δ 25,6; C-11: δ 27,3; C-2: δ 20,6). Exemplarisch für methylenunterbrochene Pheromone sind nachstehend die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren von 31 abgebildet. Beim ^{1}H-NMR-Spektrum ist das entsprechende Spektrenausschnitt des Dienins 85 darübergelegt.

Abbildung 2: ^{1}H und ^{13}C-NMR-Spektren von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien 31 (^{1}H: + Spektrenausschnitt von Nonadeca-(Z)3,(Z)9-dien-6-in 85). Zuordnung der ^{13}C-Signale in Lit.[56] analog dem Spektrum von Linolensäure 2.



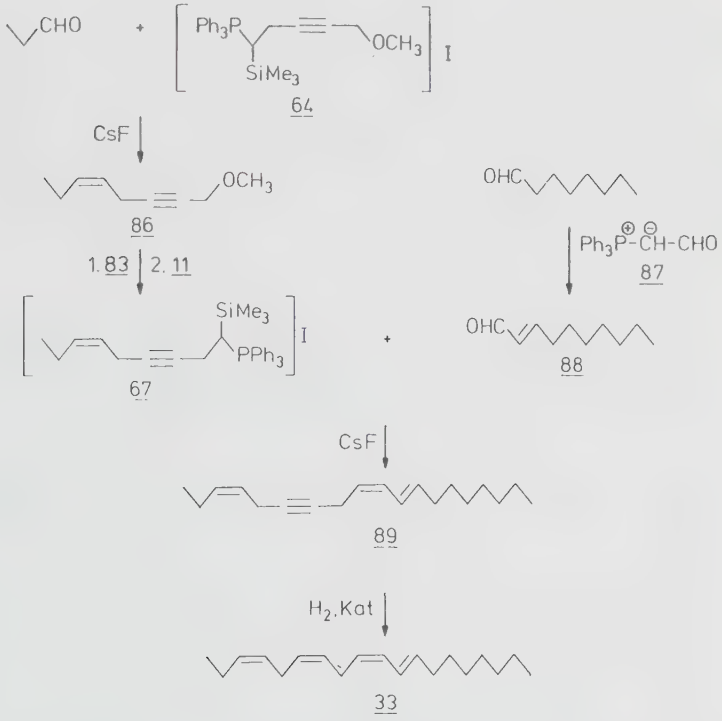


2.4.2.2. Versuch der Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9, (E)11-tetraen, 33

Ähnlich wie bei 31 wurde versucht, zum Pheromon 33 zu gelangen. Da große Labilität eines konjugierten Diens gegen bei der jodierenden Etherspaltung in einer Nebenreaktion freiwerdendes Jod befürchtet wurde, wurde dem in Formelbild 14 aufgezeigten Weg über das kurzkettige Enin 86 der Vorzug gegeben.

86 wird - wohl aufgrund seiner Flüchtigkeit (Sdp. 59°C/14 Torr) in mäßiger Ausbeute (37 %) erhalten. Seine Umsetzung zum analogen Jodid 61 gelingt in 88 % Ausbeute, allerdings zeigt das NMR-Spektrum die Anwesenheit mehrerer Nebenprodukte an. Aus Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11 und 61 wurde das Phosphoniumsalz 67 als Öl erhalten und in dieser Form mit Caesiumfluorid und dem aus Octanal und Formylmethylentriphenylphosphoran 87 dargestellten Dec-(E)2-enal 88 umgesetzt.

Formelbild 14: Geplante Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9, (E)11-tetraen 33



Es entsteht kein einheitliches Produkt. Zwar wäre das ^{1}H-NMR-Spektrum mit der Struktur 89 vereinbar, doch zeigt das Gaschromatogramm ein Gemisch von Substanzen ähnlicher Retentionszeit mit drei Hauptkomponenten in Anteilen von 28, 25 und 21 %. Das Ergebnis ist wahrscheinlich so zu deuten, daß über das recht unsaubere ölige Salz 67 Agentien (Jod ?) in den Wittig-Ansatz eingeschleppt werden, die in konjugierten Doppelbindungssystemen (Z/E)-Isomerisierung hervorrufen. Das Vorliegen prinzipieller Gründe für das Versagen der Reaktion ist wegen gegenteiliger Erfahrungen mit dem Dehydroleukotrien 118 (S. 2.2.1.2.) unwahrscheinlich.

Die Darstellung methylenunterbrochener Pheromone wurde an dieser Stelle beendet, da die Leukotriensynthese im Rahmen der Arbeit Priorität erhielt.

2.5. Übersicht: Synthetisierte Enine und Polyene

Die durch in situ- Wittig-Reaktion dargestellten (Z)-Enine 44 und die daraus synthetisierten all(Z)-Diene und -Triene vom Typ 45 sind in den nachstehenden Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt.

44

45

Tabelle 2: Methylenunterbrochene (Z)-Enine 44 durch in situ Wittig-Reaktion

Enin 44	R	R'	Sdp.(°C/Torr,KR)	Ausbeute(%)
70	Ph	CH_3	50-55/0,03	59
72	$CH_3COO(CH_2)_8$	CH_3	107-112/0,03	67
77	CH_2=CH-$(CH_2)_8$	CH_3	85-88/0,05	80
80	C_9H_{19}	C_5H_{11}	103-105/0,03	79
84	C_9H_{19}	C_5H_{11}	73-77/0,01	81
85	C_5H_{11}	(Z)- CH_2CH=CHC_9H_{19}	100-104/0,01	43
86	C_2H_5	CH_2OCH_3	59-62/14	43

Tabelle 3: Methylenunterbrochene all(Z)-Diene und -Triene 45 durch Hydrierung bzw. Reduktion

Polyen 45	R	R'	Sdp.(°C/Torr,KR)	Ausbeute(%)
28[1]	$CH_3COO(CH_2)_8$	CH_3	98-100/0,02	71
30[1]	C_9H_{19}	C_5H_{11}	95-99/0,03	86
31[1]	C_5H_{11}	(Z)- $CH_2CH{=}CHC_9H_{19}$	102-105/0,01	60
75[2]	$HO(CH_2)_8$	CH_3	106-109/0,02	40

(1): dargestellt durch Hydrierung des entsprechenden Enins über P2-Nickel-Katalysator [42]

(2): dargestellt durch Reduktion des Enins 72 (s. o.25) mit Lithium in flüssigem Ammoniak [45]

C. Leukotriene

1. Allgemeines

1.1. Historisches

Die Leukotriene (Übersichtsartikel: Lit.[57)-60)]) sind eine Gruppe biologisch hochaktiver Substanzen, die bei entzündlichen und allergischen Vorgängen eine Mediatorfunktion haben. Sie wurden bereits 1938 von Feldberg und Kellaway [61)] entdeckt: Bei der Perfusion von Meerschweinchen-Lungengewebe mit verschiedenen Antigenen schüttet dieses eine Substanz aus, die bei den Tieren eine Kontraktion des Jejunums auslöste, welche langsam begann und lange anhielt. Die Autoren bezeichneten den - strukturell unbekannten - Stoff als „slow reacting substance"(SRS). 1953 fand Brocklehurst [62)], daß bei anaphylaktischen Schockzuständen analog wirkende Stoffe produziert werden („slow reacting substance of anaphylaxis", SRS-A). In den folgenden Jahren wurde bei weiteren Gewebstypen oder Zellkulturen [63)](Mastzellen von Ratten, menschliche Leukozyten, Ratten-Peritonealflüssigkeit, perfundierte Katzenpfoten und Lungengewebe verschiedener Spezies, am bemerkenswertesten: Lungen asthmatischer Menschen [64)]) die Absonderung SRS-aktiver Stoffe beobachtet. Ihre molekulare Struktur konnte damals noch nicht aufgeklärt werden, da sie nur in winzigen Mengen entstehen und chemisch sehr labil sind. Erst in den siebziger Jahren, als verfeinerte analytische Methoden zur Verfügung standen, gelang dem medizinischen Arbeitskreis von Samuelsson in Stockholm die Aufklärung der Struktur und Biosynthese [57)], wobei die chemische Arbeitsgruppe von E.J. Corey an der Harvard University in einem bemerkenswerten Beispiel interdisziplinärer Zusammenarbeit synthetische Vergleichssubstanzen lieferte [58)]. Es zeigte sich, daß die verschiedenen SRS's Gemische dreier ähnlich gebauter Substanzen sind, die er als Leukotriene C_4, D_4 und E_4 bezeichnete. Für seine Forschungen auf dem

Leukotriengebiet wurde Samuelsson 1982 der Nobelpreis für Medizin verliehen.

1.2. Struktur und Nomenklatur

Die Leukotriene - ihr Name [65] leitet sich davon ab, daß ihre Biosynthese vor allem in den Leukozyten abläuft - sind funktionalisierte mehrfach ungesättigte C_{20}-Fettsäuren. Die charakteristischen, allen Leukotrienen gemeinsamen Strukturelemente sind ein konjugiertes Triensystem definierter Geometrie und zwei chalkogenhaltige Funktionen.

In Analogie zu den verwandten Prostaglandinen (s. nächster Abschnitt) werden die Leukotriene mit Großbuchstaben A-F bezeichnet, die mit Indices versehen sind. Die Großbuchstaben charakterisieren die Art der Chalkogenfunktionen, der Index gibt die Zahl der Doppelbindungen im Molekül an. Die Bezeichnung LT (= Leukotrien) X_n impliziert die im Naturstoff verwirklichte Position und Geometrie der Doppelbindungen sowie die absolute Konfiguration der beiden chiralen Zentren.

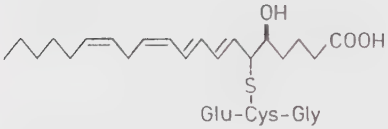
Die natürlich vorkommenden Leukotriene leiten sich von der Arachidonsäure 3 (s.S.2) ab und besitzen wie diese vier Doppelbindungen. Einen Überblick über die Leukotriene der 4-Reihe gibt Formelbild 15 (umseitig).

Leukotrien A_4 ist eine Eicosa-(E)7,(E)9,(Z)11,(Z)14-tetraensäure, die zwischen den Positionen 5 und 6 eine Epoxygruppe trägt; die Konfiguration der asymmetrischen Zentren ist 5(S), 6(S). LTA_4 ist der biosynthetische Vorläufer der SRS-aktiven Leukotriene C_4 92, D_4 93 und E_4 7, die durch eine Alkoholfunktion an C-5 (absolute Konfiguration S) und eine über ein Cystein-Schwefelatom sulfidisch an C-6 (absolute Konfiguration R) gebundene Oligopeptideinheit charakterisiert sind. In LTC_4 ist Glutathion (Glu-Cys-Gly) dieser Rest, in LTD_4 Cysteinylglycin und in LTE_4 Cystein allein. Das nicht in der Natur vorkommende, aber synthetisch zugängliche LTF_4 94 [66] trägt Glutamoylcystein als Seitenkette.

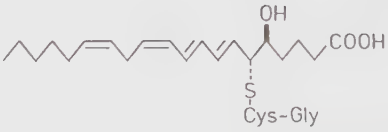
Formelbild 15: Strukturen von Leukotrienen

$LT\ A_4$
90

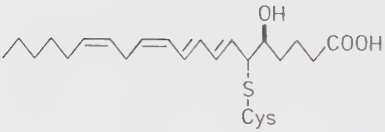
$LT\ B_4$
91



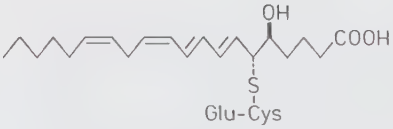
$LT\ C_4$
92



$LT\ D_4$
93



$LT\ E_4$
7



$LT\ F_4$
94

11,12-Didehydro LT A_4-Methylester
(S,S)-95[1]

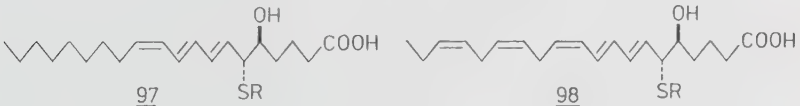
(Z)7-LT A_4
96

(1) s. Fußnote auf S.48

Leukotrien B_4 91 ist das enzymatische Hydrolyseprodukt von LTA_4 90 [65]. In ihm ist das Triensystem um eine Position zum Carboxylende des Moleküls hin verschoben, die Geometrie der Doppelbindungen ist (Z)6,(E)8,(E)10,(Z)14, und die Chalkogenidfunktionen, zwei Hydroxygruppen, befinden sich an den C-Atomen 5 und 12 (absolute Konfiguration 5(S),12(R)). In der biologischen Funktion weicht LTB_4 ebenfalls deutlich von den Leukotrienen C_4-E_4 ab [57].

Strukturvarianten der Leukotriene werden bezeichnet, indem man dem Namen des zugrundeliegenden natürlichen Leukotriens die Abwandlung voranstellt bzw. anhängt. Beispiele geben die Strukturen 95 und 96 in Formelbild 15.

Die unnatürlichen Leukotriene C_3-E_3 97 und C_5-E_5 98 sind biosynthetisch durch Inkubation der zugrundeliegenden Fettsäuren all(Z)-Eicosa-5,8,11-trien- bzw. -5,8,11,14,17-pentaensäure mit geeigneten Zellkulturen zugänglich [67].



97 98

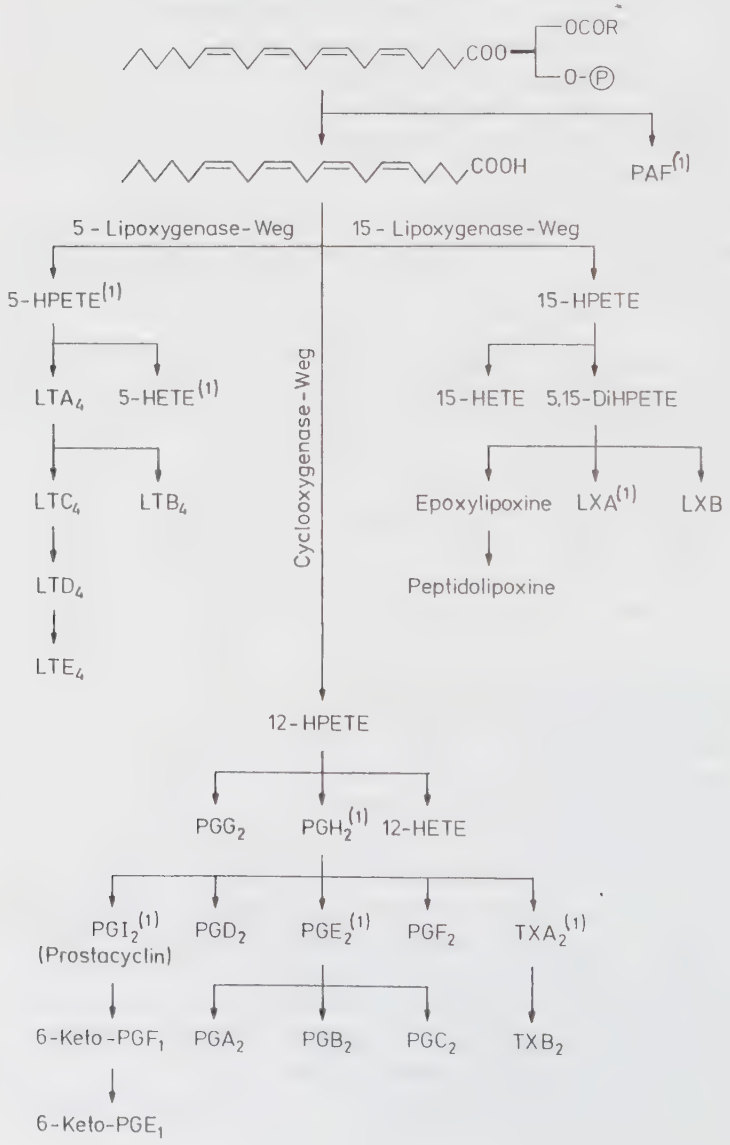
LT C_3,C_5: R = Glu-Cys-Gly LT D_3,D_5: R = Cys-Gly LT E_3,E_5: R = Cys

1.3. Biosynthese und biologische Funktion

Gemeinsam mit den Prostaglandinen und Thromboxanen sowie den erst kürzlich entdeckten Lipoxinen [63] gehören die Leukotriene zu einer Gruppe von Verbindungen, die eine Funktion im biochemischen Ablauf von Immun- und Abwehrprozessen haben und in sehr geringen Konzentrationen wirksam sind.

Man faßt sie unter dem Begriff „Eicosanoide"(von griechisch eicosa = zwanzig) zusammen, da sie sich von C_{20}-Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure 3((s. S.2) ableiten. Der stark verzweigte Stoffwechselweg, welcher von 3 zu den Prostaglandinen, Thromboxanen, Leukotrienen und Lipoxinen führt, wird als Arachidonsäurekaskade bezeichnet [57]. Eine Übersicht gibt Abbildung 3 (umseitig).

Abbildung 3: Die Arachidonsäurekaskade (metabolische Hauptwege); (1): Struktur s. Formelbild 16



Die Arachidonsäure 3 wird hydrolytisch aus Phospholipiden der Zellwand freigesetzt. Das verbleibende Phosphoglycerid ist Vorläufer einer Substanz, welche die Thrombozyten aktiviert („platelet activating factor", PAF [1] und die aufgrund ihrer Herkunft im erweiterten Sinne den Eicosanoiden zugerechnet wird. Die freie Säure 3 wird auf drei Hauptwegen weiter metabolisiert:

1. [69] Unter Katalyse des Enzyms Cyclooxygenase wird sie von Luftsauerstoff zum Hydroperoxid 12-HPETE und weiter zum cyclischen Endoperoxid Prostaglandin (PG) G_2 bzw. PGH_2 [1] oxidiert. Der sich zwischen den C-Atomen 8 und 12 ausbildende Fünfring ist das charakteristische Bauelement der Prostaglandine. Von PGH_2 aus verzweigt sich der Weg erneut: durch Öffnung des Endoperoxids entstehen die am Ring verschieden substituierten Prostaglandine D_2, E_2 [1] und F_2 (und aus PGE_2 weiter PGA_2, B_2 und C_2), durch Anellierung eines zweiten Fünfrings das Prostaglandin I_2 oder Prostacyclin [1], aus dem sich die 6-Ketoprostaglandine bilden, und schließlich durch Umlagerung zu einem bicyclischen inneren Acetal das Thromboxan (TX) A_2 [1] und dessen Hydrolyseprodukt TXB_2.

Alle diese Substanzen wirken entweder auf die glatte Muskulatur der Blutgefäßwände (zusammenziehend oder entspannend) oder die Blutgerinnung (fördernd oder hemmend). Die bedeutsamsten Vertreter sind die - ein Antagonistenpaar darstellenden - hochwirksamen Stoffe Prostacyclin (stark gefäßerweiternd, gerinnungshemmend) und TXA_2 (stark gefäßverengend, gerinnungsauslösend). Die am Ende der Kaskade stehenden Metaboliten PGA_2, B_2, 6-Keto-PGF_1 und TXB_2 besitzen keine oder nur geringe physiologische Wirkung.

2. [57] Wirkt auf die Arachidonsäure unter Katalyse des Enzyms 5-Lipogygenase Sauerstoff ein, wird sie in 5-Stellung unter Umlagerung und (Z/E)-Isomerisierung der ersten Doppelbindung zu 5-HPETE [1] oxidiert. Aus diesem entsteht entweder

(1): Strukturen wichtiger nicht leukotrienischer Eicosanoide s. Formelbild 16

- wie bei allen Hydroperoxysäuren dieses Typs - durch Deoxygenierung eine Hydroxysäure (5-HETE [1]) oder unter dem Einfluß einer Dehydratase das Epoxid LTA_4 90, wobei das Doppelbindungssystem weiter wandert und sich das typische konjugierte Triensystem ausbildet. Enzymatische Hydrolyse von LTA_4 liefert das Leukotrien B_4 91 unter Verschiebung des Triensystems. Mittels Glutathionyl-S-transferase wird LTA_4 stereo- und regioselektiv zu LTC_4 (92 geöffnet, das durch peptidspaltende Enzyme sukzessiv zu den Leukotrienen D_4 93 und E_4 7 abgebaut wird.

In ihrer biologischen Wirkung unterscheiden sich die peptidkonjugierten Leukotriene und LTB_4 voneinander [63]. Die ersteren wirken kontrahierend auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes und des Lungengewebes, ferner erhöhen sie die Permeabilität der Kapillargefäße, vor allem aber verkrampfen unter ihrem Einfluß die Bronchien, so daß LTC_4-E_4 als Mediatoren des Bronchialasthma und weiterer Überempfindlichkeitsreaktionen anzusehen sind - wofür auch die Ausschüttung von SRS bei anaphylaktischem Schock [62] spricht. Die Wirkung des Leukotriengemischs in SRS's ist ungefähr 1000 mal so stark wie die von Histamin; untereinander differieren die verschiedenen Leukotriene in ihrer Effektivität ebenfalls um den Faktor 10^3; ob jedoch LTC_4, D_4 oder E_4 am stärksten wirksam ist, hängt vom jeweils betroffenen Gewebstyp ab.

Leukotrien B_4 ruft zwar auch Kontraktion glatter Muskulatur hervor, seine biologische Hauptaufgabe ist aber die eines sehr wirksamen Chemotaktikums (3 nmol/l reichen aus) für einige Arten von Leukozyten (Neutrophile und Eosinophile), die entlang einem LTB_4-Gradienten an Entzündungsherde wandern. Ferner kann es in einem Synergismus mit PGE_2 die Durchlässigkeit der Kapillargefäße in der Haut steigern.

Leukotrien A_4 ruft nur schwache kontraktile Aktivität glatter Muskulatur hervor; die Verbindung scheint lediglich die gemeinsame Vorstufe der biologisch wirksamen Leukotriene B_4-E_4 zu sein.

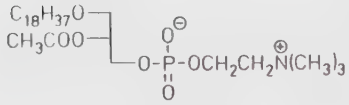
Als Nebenprodukte der Biosynthese kommen auch einige Struktur- und Stereoisomere der Leukotriene in der Natur vor [63]. So entstehen bei der LTB_4-Biosynthese in einem bestimmtem Typ weißer Blutkörperchen, den polymorphonuklearen Leukozyten (Ratte) auch - als nichtenzymatische Hydrolyseprodukte von LTA_4 - zwei Doppelbindungsisomere des Hauptprodukts und die beiden an C-6 epimeren 5(S),6-Diole. Aus menschlichen Leukozyten stammendes Leukotrien B_4 ist von Isomeren begleitet, die einer Oxidation an C-15 entstammen (vgl. hierzu die Biosynthese der Lipoxine, s.unten). SRS aus manchen Quellen enthält neben LTC_4 auch dessen (E)11-Isomer. Die biologische Wirkung dieser Isomeren ist geringer als die der „originalen" Leukotriene; der Verlust an Effizienz ist bei (E)11-LTC_4 mäßig, bei den LTB_4-Isomeren drastisch.

3. [68] Luftsauerstoff und 15-Lipoxygenase bedingen eine Oxidation der Arachidonsäure zu 15-HPETE. Über eine weitere Oxidation an C-5 entsteht ein bis-Hydroperoxid, aus dem die Lipoxine (LX) A [(1)] und B hervorgehen. Der Verlauf ihrer Biosynthese sowie die LXB-Struktur sind noch nicht vollständig aufgeklärt. In den Lipoxinen ist das System der vier Doppelbindungen vollständig durchkonjugiert, außerdem enthalten sie drei freie Hydroxygruppen. In jüngster Zeit wurde auch die Existenz eines 5,6-Epoxylipoxins sowie von Peptidolipoxinen bekannt [70].
Die biologische Wirkung der Lipoxine ähnelt der von Leukotrien B_4: sie aktivieren einige Typen von Leukozyten, allerdings entfällt der Aggregationseffekt [71].

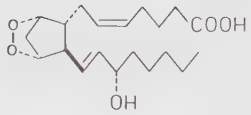
Die Aufgabe aller Eicosanoide ist in der Steuerung der Immunantwort auf schädliche äußere Einflüsse zu sehen. Die korrekte Funktion dieses Regelmechanismus hängt offensichtlich stark von der Balance der Prostaglandin- und Leukotrienproduktion ab. Darauf deutet der Befund hin, daß sich der Gesundheitszustand mancher Asthmatiker bei Verabreichung nicht

(1): s. Fußnote auf S.43

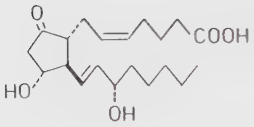
ormelbild 1é: Strukturen wichtiger nicht leukotrienischer Nicosanoide



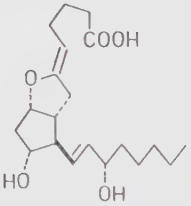
PAF



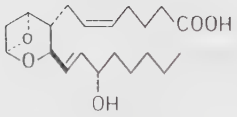
PGH_2



PGE_2

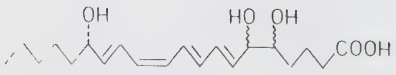


PGI_2
(Prostacyclin)



TXA_2

5 - H(P)ETE



LX A

steroidaler entzündungshemmender Pharmaka (Aspirin, Indomethacin) verschlechtert [60]; diese Mittel inhibieren Cyclooxygenase, wodurch mehr Arachidonsäure im 5-Lipoxygenaseweg metabolisiert wird, die Leukotrienkonzentration steigt und die asthmatischen Bronchialkrämpfe heftiger werden. Cortisone blockieren bereits die Freisetzung der Arachidonsäure aus ihren Phospholipiden und rufen daher keinen solchen Effekt hervor [57].

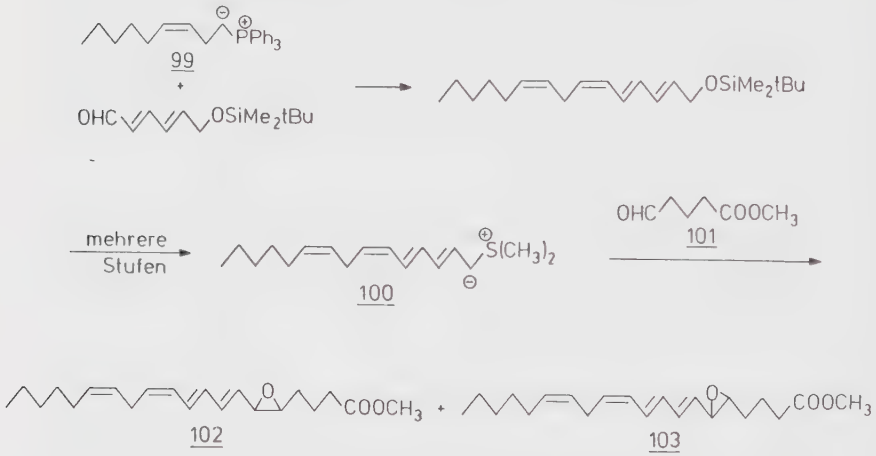
In diesem Zusammenhang ließe sich die sozialmedizinisch bedeutsame Frage anschließen, ob im hohen Verbrauch an entzündungshemmenden und schmerzlindernden Mitteln in unserer Zeit ein Grund für das rapide Ansteigen der Zahl allergischer Erkrankungen zu sehen ist.

1.4. Bekannte chemische Synthesen

Schon ehe die Konstitution der Leukotriene vollständig aufgeklärt war, wurden Laborsynthesen der vermuteten Strukturen unternommen, um eine Entscheidung zwischen verschiedenen Hypothesen treffen zu können. Später kam eine Reihe von Synthesen der natürlichen Leukotriene sowie einiger Stereoisomerer und Strukturvarianten hinzu. Die wichtigsten Synthesen der Leukotriene A_4 und E_4 (Zielmoleküle in der vorliegenden Arbeit) sowie C_4 und D_4 sollen hier kurz skizziert und ihre Problemstellen diskutiert werden. Das strukturell und biochemisch abweichende Leukotrien B_4 sei an dieser Stelle ausgeklammert; auch für diese Substanz wurde eine Reihe von Synthesen veröffentlicht [72].

Die erste Synthese von LTA_4 gelang 1979 dem Arbeitskreis von E.J. Corey [73]. Der entscheidende Syntheseschritt allerdings, die Bildung des Epoxids aus dem Schwefelylid 100 und dem Aldehyd 101, verläuft ohne jede Stereoselektivität, so daß ein äquimolares Gemisch der Enantiomerenpaare des cis- und des trans-Epoxids 102/103 entsteht.

Formelbild 17: Synthese von (±)-cis/trans-LTA_4-Methylester 102/103(1) nach Corey et al. [73]

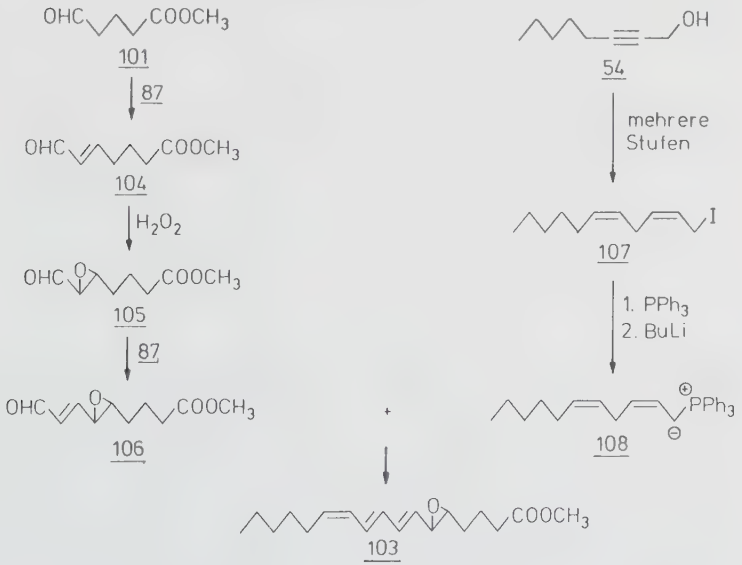


J.G. Gleason und Mitarbeitern [74] gelang erstmals die Synthese eines von cis-Epoxid-freien Leukotrien A_4-Methylesters 103. Die Synthese macht eine Schlüsselstufe, den Epoxyaldehyd 105 sowie sein Vinyloges 106 als Racemat gut zugänglich. Die Wittig-Reaktion von 106 mit dem Phosphoran 108 ergab allerdings ein Gemisch von Doppelbindungsisomeren: neben dem natürlichen (E)9,(Z)11-Isomer enthält das Produkt auch erhebliche Mengen der (Z)9,(Z)11- und (Z)9,(E)11-Form [75]. Während die Entstehung des (Z,Z)-Isomeren sich aus dem metastabilen Charakter des Ylids 108 (s. S.4) erklären läßt, dürfte

(1): Im folgenden wird eine Substanznummer immer einem Enantiomerenpaar zugeordnet. Der Grund ist, daß die in dieser Arbeit durchgeführte Synthese racemisches Material benutzte und sonst unübersichtlich viele Nummern unter den Formelbildern stünden. Enantiomerenreine Verbindungen werden durch Voranstellen der absoluten Konfiguration(en) gekennzeichnet.

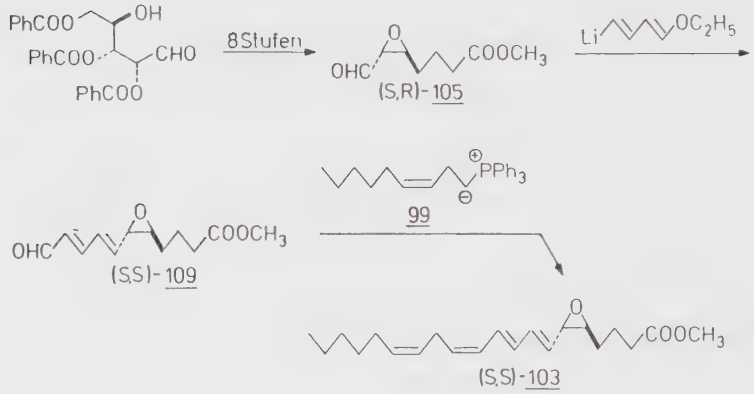
die (E)11-Doppelbindung zum Teil schon aus dem Allylhalogenid 107 stammen - nach unseren Erfahrungen lassen sich von diesen Verbindungen keine sauberen geometrischen Isomeren erhalten (s. S.6) -, zum anderen Teil aus einer Isomerisierung auf der Ylidstufe.

Formelbild 18: Synthese von trans-(±)-LTA_4-Methylester 103 nach Gleason et al. [74]



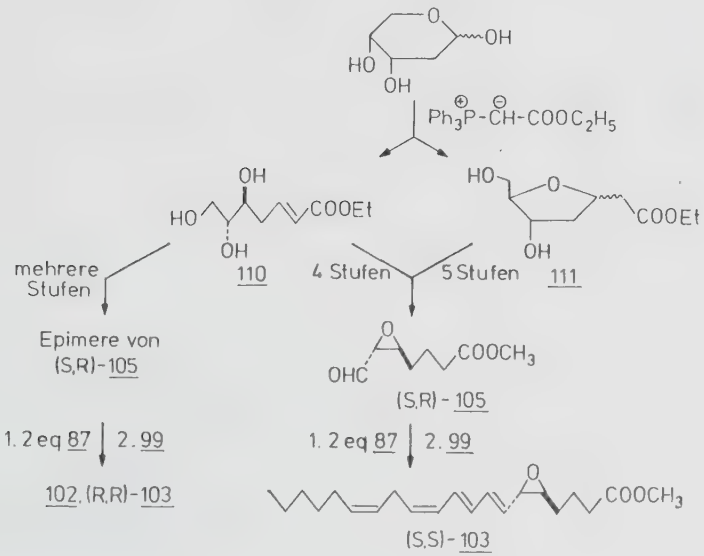
Optisch aktiver LTA_4-Methylester (S,S)-103 wurde erstmals von Corey et al. synthetisiert [76]. Der 5(S),6(R)-Epoxyaldehydester (S,R)-105 wurde in einer achtstufigen Synthese aus Tribenzoyl-D-Ribose dargestellt, mit 1-Lithio-4-ethoxybutadien ins bis-Vinyloge (S,S)-109 überführt und mit dem Phosphoran 99 zum LTA_4-Methylester (S,S)-103 umgesetzt. Allerdings bezeichnet ein anderer Arbeitskreis [77] die Kettenverlängerung von (S,R)-105 zu (S,S)-109 als nicht reproduzierbar.

Formelbild 19: Leukotrien A_4-Methylester (S,S)-103 aus Tribenzoyl-D-Ribose nach Corey et al. [76]



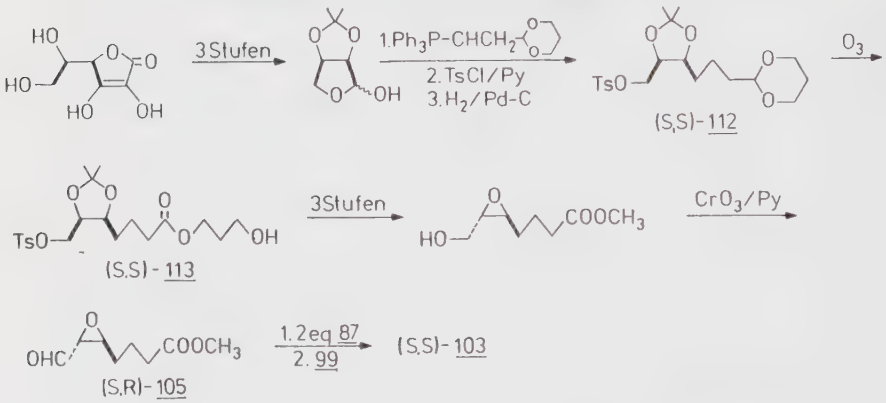
Eine relativ kurze Synthese für (S,S)-103 entwickelte die Arbeitsgruppe um J. Rokach [78]. Ausgangssubstanz ist der Zucker Desoxyribose, aus dem in 5 Stufen der Aldehyd (S,R)-105 sowie - in einer der beiden Synthesevarianten - auch seine drei optischen Isomeren selektiv zugänglich sind. Die Verlängerung von 105 zu 109 erreichen die Autoren durch Wittig-Reaktion mit 2 Äquivalenten Formylmethylentriphenylphosphoran 87. Diese Reaktion ist jedoch wenig selektiv; neben (S,S)-109 entstehen - wie im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit racemischem Material gezeigt wurde - auch beträchtliche Mengen der höheren Vinylogen sowie der Zwischenstufe (S,S)-106. Die Abtrennung dieser chemisch sehr ähnlichen Nebenprodukte ist schwierig und verlustreich. Zum LTA_4-Methylester (S,S)-103 wird (S,S)-109 wie in der zuvor beschriebenen Synthese (s. Formelbild 19) mit dem Phosphoran 99 umgesetzt. In gleicher Weise wurden die optischen Isomeren (S,R)- und (R,S)-102 und (R,R)-103 dargestellt.

Formelbild 20: Synthese von LTA_4-Methylester (S,S)-103 und seinen Epimeren aus 2-Desoxyribose nach Rokach et al. [78]



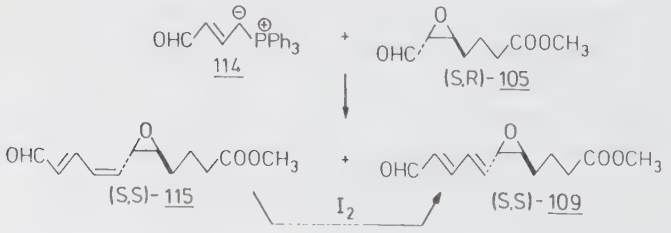
Eine Synthese von (S,S)-103 aus der relativ billigen Araboascorbinsäure beschreiben N. Cohen et al. [77]. Schlüsselstufe der Reaktionssequenz ist die ungewöhnliche Spaltung des Acetals 112 mit Ozon zum Ester 113 [79]. Der weitere Syntheseweg folgt der Methode von Rokach et al. [78]. Aus (R,R)-Weinsäuredimethylester stellen die Autoren in ähnlicher Weise das Enantiomer (S,R)-103 dar. Der Syntheseweg für den Naturstoff ist im umseitigen Formelbild 21 skizziert.

Formelbild 21: Synthese von LTA_4-Methylester (S,S)-103 aus Araboascorbinsäure nach Cohen et al. [77]



I.Ernest et al. [80] beschreiben eine 4 C-Verlängerung von 105 zu 109 mit 3-Formylallyliden-triphenylphosphoran 114 [81]. Die Autoren erhalten ein Gemisch aus (S,S)-109 und seinem (Z)7- Isomer (S,S)-115, das sie mit Jod in reines (S,S)-109 umlagern. Kürzlich wurde von einer chinesischen Arbeitsgruppe eine analoge Kettenverlängerung mit dem zu 114 korrespondierenden Triphenylarsoran beschrieben und als (E)-selektiv bezeichnet [82].

Formelbild 22: Synthese von 11-Oxo-5(S),6(S)-epoxyundeca-(E)7,(E)9-diensäuremethylester (S,S)-109 aus 7-Oxo-5(S),6(R)-epoxyheptansäuremethylester (S,R)-105 nach Ernest et al.[80]



Die peptidkonjugierten Leukotriene C_4, D_4 und E_4 (s. S.40) wurden von verschiedenen Arbeitskreisen ausgehend von LTA_4-Methylester (S,S)-103, also gewissermaßen biomimetisch, dargestellt [76),77),83)]. Alle drei können durch Kupplung von (S,S)-103 mit den N-trifluoracetyl-geschützten Estern und anschließende Abspaltung der Schutzgruppen synthetisiert werden. LTE_4-Dimethylester ist ohne Schutz der Aminofunktion darstellbar, Glutathion reagiert in freier Form [63)]. Bisher unbekannt sind Synthesen, in denen der Peptidrest bereits in einer Vorstufe enthalten ist und die die labile Epoxygruppe umgehen.

Einige Isomere der Leukotriene wurden ebenfalls auf chemischem Wege synthetisiert, so die bereits erwähnten Mono- und Dimeren von LTA_4 [78)], das (Z)7-Leukotrien A_4 [80)]. Leukotriene mit der Epoxygruppe [84)] oder Glutathion [85)] in vom Naturstoff abweichenden Positionen, ferner Strukturvarianten wie das Leukotrien F_4 94 (S.40) mit einer Glutaminylcysteinseitenkette [66)], höher gesättigte [86)] und höher ungesättigte Derivate [87)], die Sulfone der Leukotriene C_4, D_4 und E_4 [88)] sowie LTA_4-Analoga, in denen der Epoxidsauerstoff durch eine andere Funktion ersetzt ist, nämlich 5,6-Aza-[89)], Thia-[90)] und Carbaleukotriene [91)]. Die beiden letztgenannten Substanzen sind selektive Hemmer der Leukotrienbiosynthese und könnten daher pharmakologisch interessant sein.

1.5. Analytik der Leukotriene

Am Ende dieses einleitenden Kapitels soll der Wert der wichtigsten analytischen Methoden in Bezug auf die Isolierung, Identifikation und Reinheitsbestimmung von Leukotrienen diskutiert werden.

Drei Faktoren machen die Leukotriene zu analytisch schwierigen Substanzen: ihre chemische und thermische Labilität, das hohe Molekulargewicht bei relativ großer Polarität und die meist geringe verfügbare Menge.

Eine vollständige Isolierung und Strukturzuordnung erfordert das Zusammenwirken von fünf analytischen Methoden: der Hochdruckflüssigkeitschromatographie, der UV- sowie ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie und (bei chiralen Leukotrienen, in dieser Betrachtung ausgeklammert) die Bestimmung der optischen Rotation.

Während die Gaschromatographie zur analytischen Produkttrennung bei Leukotrienen völlig ausscheidet (die Substanzen bräuchten aufgrund ihrer Schwerflüchtigkeit hohe Säulentemperaturen, bei denen sie sich aber zersetzen) wurde mit HPLC eine Auftrennung leukotrienhaltiger Gemische erreicht [75),92)]. Kieselgel ist indessen zu acid und würde die empfindlichen Leukotriene zersetzen, daher muß dem Eluens Triethylamin zugesetzt oder die Säule mit ihm vorbehandelt werden [77)], was freilich andererseits zu Lasten der Trennleistung geht. Reverse-phase-HPLC ist bei den hochpolaren freien Leukotrienen gut einsetzbar [93)], aber bei den - gegen chemische Einflüsse stabileren - geschützten Derivaten tritt das Problem schlechter Löslichkeit auf. Immerhin lassen sich in beiden Varianten Bedingungen finden, die reproduzierbare Chromatogramme ergeben.

Ein wertvolles Hilfsmittel für die Analyse von Leukotrienen ist die UV-Spektroskopie. Die Leukotriene A_4, C_4, D_4 und E_4 zeigen im UV-Spektrum ein typisches Bandenmuster definierter Lage. Man findet drei Banden bei 270, 280 und 290 nm, wobei das mittlere Maximum die höchste Absorption aufweist. Leukotriene vom B_4-Typ, die z.B. als Hydrolyseprodukte von LTA_4 auftreten können und in denen das Triensystem von anderen Auxochromen flankiert ist, zeigen ein ähnliches Bandenmuster, aber um 10 nm hypsochrom verschoben (260, 270 und 280 nm). Schließlich sind leukotrienähnliche Strukturen mit vier konjugierten Doppelbindungen durch Banden bei 300-320 nm kenntlich.

Extinktionskoeffizienten wurden veröffentlicht (z.B. [77]); für LTA_4 wurde ε = 55000, für die Peptidoleukotriene Werte um ε = 40000 gemessen. Da jedoch unklar ist, ob jemals reine Leukotrienproben vermessen wurden, sind diese Daten lediglich als Minimalwerte zu betrachten und sollten daher nur unter Vorbehalt für die quantitative Bestimmung von Leukotrienen herangezogen werden.

Die UV-Spektroskopie kommt mit sehr geringen Substanzmengen aus; bei so stark absorbierenden Systemen wie den Leukotrienen sind Konzentrationen um 10^{-5} mol/l optimal. Daher ist sie sehr gut mit der HPLC kombinierbar; die chromatographischen Fraktionen enthalten genug Substanz für eine separate UV-spektroskopische Untersuchung. Alle Eluentien, die oberhalb 250 nm gute Durchlässigkeit aufweisen, sind geeignet, so die RP-üblichen Gemische Wasser/Methanol und Wasser/Acetonitril und sogar die für in-phase-Chromatographie häufig benutzten Hexan/Essigester-Gemische.

Eine Aussage über Strukturdetails wie die Geometrie der Doppelbindungen ist indessen mit UV-Spektroskopie nicht möglich. Eine vollständige Analyse der Stereochemie gelingt jedoch durch Kernresonanzspektroskopie im Zusammenwirken von ^{1}H- und ^{13}C-NMR.

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum läßt sich durch Analyse der olefinischen Kopplungen die Geometrie der konjugierten Doppelbindungen ermitteln, ferner ist im Protonenspektrum die Methylenunterbrechung (Multiplett bei δ2,9) und bei LTA_4-Derivaten die Epoxygruppe nachweisbar. Sehr schwierig ist allerdings die Zuordnung der Signale aus der Peptidregion und der beiden Protonen an C-5 und C-6 in den Leukotrienen C_4-E_4. Eine systematische Arbeit über die ^{1}H-NMR-Spektren von Leukotrien A_4 sowie D_4 und dessen Epimeren wurde 1983 von Loftus und Bernstein veröffentlicht [94].

Die Geometrie der 14,15-Doppelbindung ist jedoch mit der Protonenresonaz im Normalfall nicht aufklärbar, weil die entsprechenden Protonen nahezu identische chemische Verschiebungen haben.

Dies gelingt mittels ^{13}C-NMR-Spektroskopie. Wie bei den anderen methylenunterbrochenen Dienen auch (s.S.10,25,30 und 33) sind die Signallagen der zu Doppelbindungen α-ständigen Kohlenstoffe stark von der Geometrie abhängig. So erscheinen im Falle der in natürlichen Leukotrienen vorliegenden (Z)11,(Z)14-Konfiguration die Signale von C-16 bei δ27,2 ($CDCl_3$) und von C-13, dem Methylenunterbrechungs-Kohlenstoff, bei δ26,2 (durch die Nachbarschaft eines konjugierten Doppelbindungssystems gegenüber dem Normalwert von 25,7 ppm leicht tieffeldverschoben).

Die ^{13}C-Kernresonanzspektroskopie ist, da die breitbandentkoppelten Spektren relativ linienarm sind, auch zur Erkennung und Bestimmung von beigemengten Doppelbindungsisomeren und für eine schnelle Reinheitskontrolle die Methode der Wahl. Andererseits ist ihr Substanzbedarf relativ groß, so daß für verläßliche Aussagen über die Stereochemie des synthetisierten Leukotriens zumindest einmal Mengen von mehr als 10 mg benötigt werden. Später kann, sofern die HPLC-Ergebnisse reproduzierbar sind, auch mit kleineren Mengen gearbeitet werden.

Die beiden anderen wichtigen spektroskopischen Methoden sind für die Leukotrienanalytik weniger bedeutsam:

Die IR-Spektren sind überraschend bandenarm und wenig aussagekräftig; nur die Carbonylgruppe und eine Alkylkette sind nachweisbar, ein doch recht trivialer Befund.

Die massenspektroskopische Charakterisierung der Leukotriene leidet wie die Gaschromatographie unter dem niedrigen Dampfdruck und der thermischen Labilität der Substanzen. Problemlos ist nur die Massenspektroskopie von LTA_4-Methylester und anderen epoxidischen Derivaten, indes sagen die Spektren der Stoffe wenig aus: das Molekülion und einige ester- und

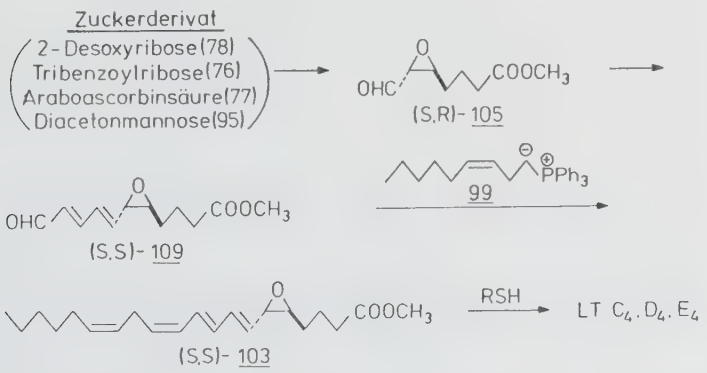
alkentypische Fragmentierungen werden beobachtet, base peak ist das Ion $O{=}C^{+}{-}(CH_2)_3{-}COOCH_3$ bei m/e 129, welches durch Epoxidspaltung entsteht; strukturelle Details der Doppelbindungsregion sind massenspektroskopisch ohnehin nicht ermittelbar. Bei den SRS-aktiven Leukotrienen C_4, D_4 und E_4 fehlen Literaturhinweise auf Massenspektren völlig; eine Strukturaussage könnte allenfalls über typische Fragmente möglich sein, die beim thermischen Abbau der Stoffe entstehen.

Trotzdem findet auf dem Leukotriengebiet derzeit rege massenspektroskopische Forschung statt, denn man hofft, über den Einsatz mehrfach deuterierter Leukotriene deren biochemische Abbauwege durch massenspektroskopische Erfassung von Metaboliten aufklären zu können.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Problematik und synthetische Konzepte

Die meisten Synthesen chiraler Leukotriene folgen dem nachstehend skizzierten Schema:



Aus Kohlenhydratderivaten wird der C_7-Baustein (S,R)-105 synthetisiert und in den C_{11}-Aldehyd (S,S)-109 überführt,

dessen Wittig-Reaktion mit dem Phosphoran 99 den LTA_4-Ester (S,S)-103 liefert. Aus diesem werden die bioaktiven Leukotriene C_4, D_4 und E_4 durch Epoxidöffnung mit den geschützten Peptiden und Abspaltung der Schutzgruppen erzeugt. Dieser Syntheseweg weist eine Reihe verbesserungsfähiger Problemstellen auf:

1) Die publizierten Methoden zur Verlängerung 105 → 109 sind entweder nicht reproduzierbar oder erfordern die Abtrennung chemisch und chromatographisch sehr ähnlicher Vinylether; diese ist schwierig und verlustreich.

2) βγ-ungesättigte Ylide neigen zur Isomerisierung in die konjugierten αβ-ungesättigten Phosphorane. Die bei der Wittig-Reaktion aus ihnen entstehenden 1,3-Diene müssen von den 1,4-Isomeren abgetrennt werden.

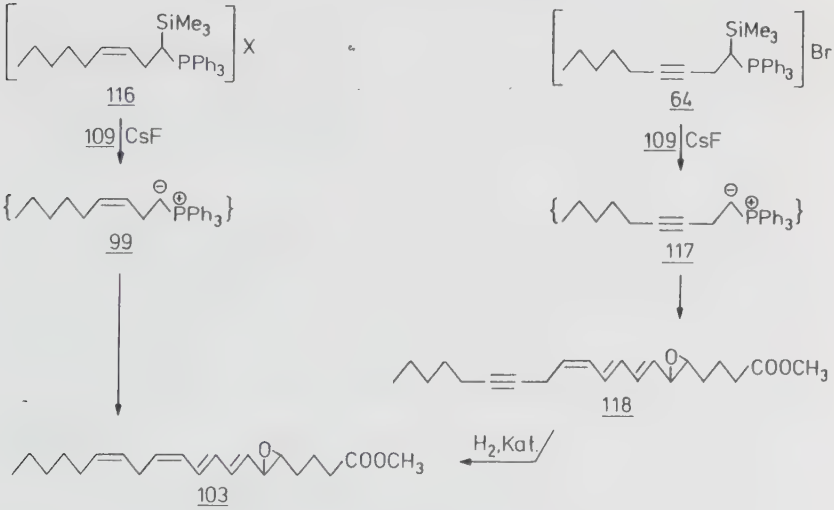
3) Ausgangsstoffe der Synthese des chiralen Aldehyds (S,R)-105 sind, abgesehen von der Cohen'schen Methode [77], recht teure Zuckerderivate; die Reaktionssequenzen sind oft langwierig.

4) Die empfindliche Epoxyfunktion muß durch viele Syntheseschritte „mitgeschleppt" werden, auch wenn die eigentlichen Zielmoleküle peptidkonjugierte Leukotriene sind, und schränkt die synthetischen Möglichkeiten erheblich ein.

Daher wurden zu Beginn dieser Arbeit einige Lösungsvorschläge für diese Problempunkte entwickelt:

1) Das βγ-ungesättigte Phosphoran 99 oder das analoge Alkinylylid 117 soll in einer schonenden in situ-Technik aus einem 1-Trimethylsilyl-phosphoniumsalz 116 bzw. 64 mit Caesiumfluorid erzeugt und mit 109 zum LTA_4-Methylester 103 bzw. seinem Didehydro-Derivat 118 umgesetzt werden (Formelbild 23).

Formelbild 23: Konzept für die Synthese von LTA_4-Methylester 103 durch in situ-Wittig-Reaktion



2) In Anlehnung an die Synthese von Gleason et al.[74], die nicht über 109, sondern den gut rein darstellbaren Aldehyd 106 läuft, soll dieser mit dem Alkinylylid 119 umgesetzt werden. Da die Dreifachbindung ein Ylid gut stabilisiert, ist eine hohe (E)-Selektivität bei der Knüpfung der 9,10-Doppelbindung zu erwarten. Das entstehende 11,12-Didehydroleukotrien 95 müßte durch Hydrierung in 103 überführt werden (Formelbild 24).

Formelbild 24: Synthese von LTA_4-Methylester 103 über das Dehydroderivat 95

3) Das Reagens für die direkte Verlängerung von 105 zu 109, das vinyloge Formylphosphoran 114 (s. Formelbild 22, S.52), dessen Synthese nicht reproduziert werden konnte, soll auf einem anderen als dem angegebenen Weg dargestellt oder durch eine äquivalente Verbindung ersetzt werden. Zwei Konzepte - ein Weg über ein ω-enaminisches Butadienylphosphoniumsalz (s. S.68) und eine für beide Alternativen (114 oder Äquivalent) geeignete Route über Oxaphospholane (s. Abschnitt 2.5) wurden verfolgt.

4) Als chiraler Vorläufer für (S,R)-105 (s. S.57) soll L-Weinsäure dienen, die mit einem Preis von weniger als DM 20.- pro kg eine der billigsten chiral-pool-Substanzen ist.

5) Aus Weinsäure soll auch ein Äquivalent für (S,R)-105 synthetisiert werden, das an C-6 bereits eine Cystein-Seitenkette trägt und einen epoxidfreien Weg zu LTE_4 eröffnet.

Da die Fülle dieser Ansätze den Rahmen einer einzigen Doktorarbeit übersteigt, wurden schwerpunktmäßig die Punkte 1) und vor allem 2) bearbeitet und zu 3) und 4) nur einige grundlegende Untersuchungen durchgeführt. Punkt 4) und 5) werden in einer weiteren Dissertation bearbeitet, Punkt 3) in 2 Diplomarbeiten, von denen eine die Oxaphospholanmethode, die andere eine alternative 4 C-Verlängerung über Kupplung mit metallorganischen Verbindungen zum Thema hat.

2.2. Synthese von Dehydroleukotrienen durch Wittig-Reaktion

2.2.1. 14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 durch in situ-Wittig-Reaktion

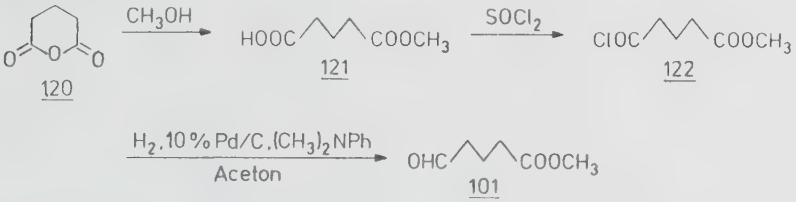
Zunächst wurde versucht, auf der in Formelbild 23, rechte Spalte (S.59) skizzierten Route zu 118 zu gelangen und diese Verbindung zum LTA_4-Ester 103 zu hydrieren.

2.2.1.1. Synthese der Ausgangsstoffe

Der C_9-Phosphoniumsalzbaustein 64 war bereits dargestellt (s. S.19f.), und für die Synthese von Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien 30 eingesetzt worden (s. S.29).

Für die Darstellung des (racemischen) Aldehyds 109 wurden die Methoden von Gleason [74] und Mokach et al. [78] benutzt. Ausgangssubstanz ist hierbei der Aldehydester 101. Dieser wurde nach zwei Methoden synthetisiert:

1) Aus Glutarsäureanhydrid 120 wurde mit Methanol der Halbester 121 und weiter das Ester-Chlorid 122 dargestellt. 122 wurde durch modifizierte Rosenmund-Reduktion [96] zum Aldehyd umgesetzt:



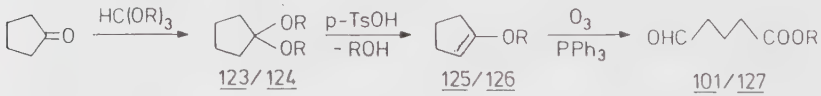
120 121 122 101

Die Reaktion wird in absolutem Aceton ausgeführt, Katalysator ist 10 %-iges Palladium auf Aktivkohle. Als Hilfsbase, die entstehenden Chlorwasserstoff bindet und gleichzeitig moderierend auf den Katalysator wirkt, wird N,N-Dimethylanilin zugesetzt. Die Aufarbeitung geschieht durch Säulenfiltration (um den Katalysator zu entfernen) und Flash-Chromatographie über eine dicke Kieselgelsäule.

Die Methode erbrachte in einigen Ansätzen sehr gute Ausbeuten (ca. 75 %), in anderen versagte sie völlig. Ein Wechsel der Hilfsbase zu Diisopropylethylamin [97] brachte keine verbesserten Resultate. Offenbar ist die Reaktion empfindlich von der Qualität der Katalysatorcharge und der verwendeten Chemikalien abhängig. Problematisch ist die Absolutierung von Aceton mit P_2O_5, da es unter saurer Katalyse zu Kondensationsreaktionen neigt. Ferner könnte das Säurechlorid 122

Spuren von Thionylchlorid enthalten, die als Katalysatorgift wirken können. Letztere sind schwer nachzuweisen, denn die spektroskopischen Methoden bringen keinen Aufschluß darüber; es mußte auf den Brechungsindex als Reinheitskriterium zurückgegriffen werden (n_D^{20}(122): 1,4438 , n_D^{20}($SOCl_2$): 1,5170 Lit.[98]).

2) Glutaraldehydester sind auch durch Ozonolyse von 1-Alkoxycyclopentenen 125/126 zugänglich [99]. In nicht sehr hoher, aber reproduzierbarer Ausbeute von 35-50 % gelingt die Darstellung des Methylesters 101 und seines Ethylanalogons 127:



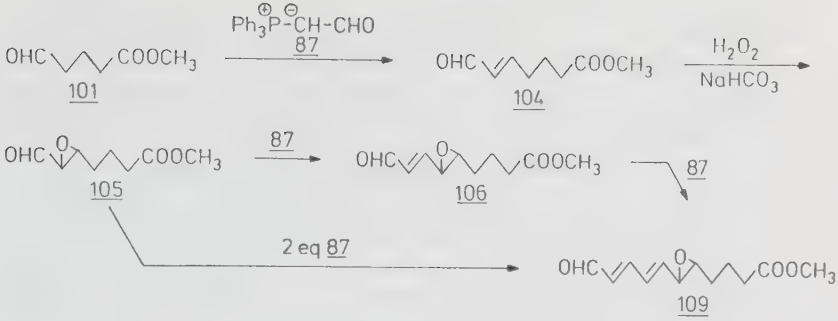
123/124 125/126 101/127

(123,125,101 : R = CH_3 124,126,127 : R = C_2H_5)

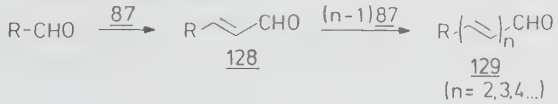
Die Ausbeuten, welche die in der Literatur [99b] angegebenen übertreffen, lassen sich nur erreichen, wenn nicht destillativ, sondern durch Flash-Chromatographie aufgearbeitet wird (Kieselgel 60, bei 0,3 mol Ansatz Säule 8 cm Ø, mit 0,3 % Triethylamin im Eluens (vgl. S.54)). Zur vollständigen Abtrennung überschüssigen Triphenylphosphins muß zweimal chromatographiert werden.

Ein Nachteil der Synthesesequenz ist die mühselige Darstellung der Enolether 125/126 aus den Acetalen 123/124 [100]; die Abspaltung des Alkohols ist eine Gleichgewichtsreaktion und erfordert mehrtägiges Rückflußkochen.

Die Umwandlung von 101 in 109 geschieht durch dreimalige Verlängerung eines Aldehyds um eine Vinyleinheit durch Wittig-Reaktion mit Formylmethylentriphenylphorphoran 87 und Epoxidierung der ersten gebildeten Doppelbindung [74]:



Die Chemoselektivität dieser Wittig-Reaktion ist empfindlich von den Reaktionsbedingungen abhängig: die Kettenverlängerung um eine C_2H_2-Einheit konkurriert mit der analogen Weiterreaktion des entstandenen αβ-ungesättigten Aldehyds 128 zu höheren Vinylogen vom Typ 129 und Oligomerisierungs- und Kondensationsreaktionen aller beteiligten Substanzen.



Die Carbonylolefinierung wird in Toluol bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Bei T ⩾ 80°C entstehen relativ große Mengen oligomerer Produkte, auch die Überreaktion zu 129 gewinnt an Gewicht. Unterhalb 50°C ist die Reaktion sehr langsam, auch aufgrund der mäßigen Löslichkeit von 87 in Toluol bei niedriger Temperatur. Als ideale Reaktionstemperatur haben sich 60-70°C erwiesen, die Reaktionszeiten liegen dann zwischen einigen Stunden und 2 Tagen.

Am Beispiel der Umsetzung von 101 mit 87 zu 104 kann das Fortschreiten der Reaktion NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Sonde ist das Integrationsverhältnis der Aldehydprotonen von 101 (breites Singulett, δ 9,85) und 104 (Dublett, J = 8 Hz, δ 9,53 ($CDCl_3$)). Ab einem Edukt/Produkt-Verhältnis von

1:9 ist das weitere Fortschreiten der Reaktion sehr langsam; es empfiehlt sich, die Umsetzung an diesem Punkt abzubrechen, da ansonsten Zersetzungsreaktionen die Oberhand gewinnen.

Keine Probleme bereitet hingegen die Stereoselektivität der Wittig-Reaktion. Wie für stabilisierte Ylide zu erwarten (s. Abschnitt A 4, S.7ff.), entstehen praktisch nur (E,-Alkene.

Die Synthese von 104 aus 101 läuft mit guter Selektivität in Richtung Monoolefinierung. Nur bei höherer Temperatur (≥ 80°C) findet man merkliche Mengen an 9-Oxonona-(E)5,(E)7-diensäuremethylester 130.

130

Da man die Reaktion, wie oben erwähnt, bei einem Restedukt-gehalt von ca. 10 % abbrechen sollte, ist das Produkt mit 101 verunreinigt. Letzteres läßt sich chromatographisch abtrennen, allerdings nicht im Sinne einer Basislinientrennung. Zwei Vorgehensweisen sind möglich: Wird sehr reines 104 gebraucht, schneidet man die Mischfraktionen ab und rechromatographiert sie; für den Einsatz in der vorliegenden Synthesesequenz ist es im Interesse höherer Ausbeute besser, die Mischfraktionen zum Produkt zu schlagen, da 101 bei der nachfolgenden Epoxidierung nicht stört und aufgrund des größeren Retentionsunterschiedes zu 105 von diesem leichter abtrennbar ist. Die Chromatographie wird in Flash-Technik mit einem ternären Eluensgemisch aus Petrolether (8 Teile), Ether (5 Teile) und Essigester (1 Teil) durchgeführt. Das Zumischen von 0,3 % Triethylamin, mit dem die Acidität der Kieselgelsäule herabgesetzt wird, ist schon auf dieser Stufe zu empfehlen,(verbesserte Ausbeute), ab der folgenden Stufe ist es wegen der säurelabilen Epoxygruppe unerläßlich.

Die Fraktionen werden durch Dünnschichtchromatographie analysiert. Da einige der Produkte (speziell 101) Fluoreszenz nur schlecht löschen, wird die übliche Detektion unter der UV-Lampe durch eine aldehydspezifische Methode ergänzt,

nämlich Besprühen der Platte mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung (Ethanol/Wasser, schwefelsauer) [101]. Dabei färben sich die von Aldehyden herrührenden Flecke infolge Hydrazonbildung gelb bis rot, in manchen Fällen später, unter dem Einfluß der Säure, durch Zersetzung grün- bis rotbraun.

Die nachfolgende Epoxidierung mit H_2O_2 [74] im schwach alkalischen Medium ($NaHCO_3$) ist zwar zuverlässig, aber verlustreich. Es gelingt nicht, die Ausbeute über 50 % zu steigern. Schuld daran dürfte die zu gute Löslichkeit des recht polaren Aldehyds 105 in Wasser - wahrscheinlich unter Hydratbildung - sein. Auf dieser Stufe gelingt mit dem oben erwähnten Eluensgemisch die vollständige chromatographische Abtrennung von 101 und ggf. unumgesetztem 104 von 105.

Bei allen drei genannten Aldehyden (101, 104 und 105) ist außer durch Chromatographie auch eine destillative Reinigung prinzipiell möglich, aber durch Oligomerisierungs- und Kondensationsreaktionen bei erhöhter Temperatur mit erheblichen Substanzverlusten verbunden.

Von hier ab wurden zwei Wege parallel erprobt: die direkte Verlängerung von 105 zu 109 mit 2 Äquivalenten 87, wie von Lokach et al. [78] beschrieben, und die zweistufige Reaktion mit je 1 Äquivalent 87 unter Isolierung des Zwischenprodukts 106 (s. Formelbild S.63).

Der erste - direkte - Weg führt zu einem recht komplexen Gemisch von Aldehyden der allgemeinen Struktur 129 (s.63) mit R = $CH_3OOC-(CH_2)_3CH=CH-$, wobei das Monoolefinierungsprodukt 106 (n = 1) die Hauptkomponente ist und außer diesem und dem gewünschten Dienal 109 auch noch die höheren Vinylogen 131 und 132 (n = 3, 4) vorhanden sind.

106 n=1 109 n=2
131 n=3 132 n=4

Die Trennung dieses Gemisches ist sehr schwierig, da die chemisch sehr ähnlichen Substanzen sich auch chromatographisch kaum unterscheiden. Der Versuch einer präparativen HPLC-Trennung war mit dem zur Verfügung stehenden UV-Detektor ohnehin sehr problematisch, da mit steigender Länge des konjugierten Systems die Extinktionskoeffizienten stark anwachsen und so kleine Mengen der höher ungesättigten Aldehyde die intensiveren Signale liefern als die kürzerkettigen Hauptprodukte 106 und 109.

Führt man die Reaktion zweistufig, wird zunächst in guter Ausbeute (bis 85 %) und Chemoselektivität das Monoenal 106 erhalten; es ist nur mit geringen Mengen 109 verunreinigt (~10 %), sofern man die Reaktionstemperatur unter 70°C hält. Setzt man dieses Produkt mit 87 um, erhält man nach Flash-Chromatographie ein Gemisch von Aldehyden, in dem etwa 65 % 109, 25 % 106 und 10 % höhere Vinyloge enthalten sind. Eine weitere Reinigung des Produkts ist mit hohen Ausbeuteverlusten verbunden.

Das Hauptproblem der Synthese des Epoxydienal-esters 109 liegt offensichtlich in den deutlichen Reaktivitätsunterschieden der einzelnen Aldehyde gegenüber dem Ylid 87:

1) Der Epoxyaldehyd 105 ist sehr reaktiv; er reagiert in ca. 6 h vollständig zu 106 ab, somit auch deutlich schneller als die Vorstufe 101 zum Enal 104 (ca. 30 h für 90 % Umsetzung).

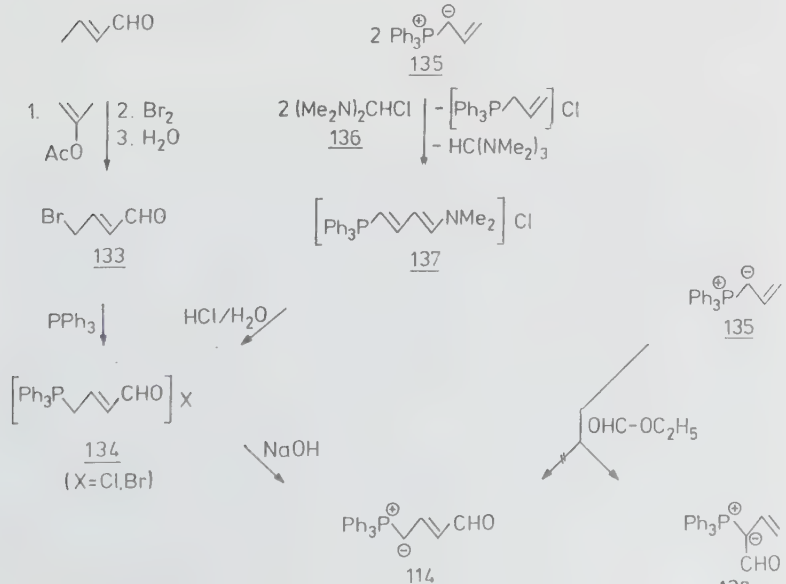
2) 106 ist recht reaktionsträge und setzt sich erst bei höherer Temperatur oder in Gegenwart eines Überschusses an Ylid 87 zu 109 um.

3) 109 reagiert schnell mit dem Ylid 87, daher entsteht unter den Bedingungen der Synthese des Dienals 109 auch sein Folgeprodukt 131 und in geringerem Maße 132.

Aus dieser Sachlage folgt, daß nach den beiden obigen Methoden eine Reindarstellung von 109 nur durch die - verlustreiche - Abtrennung der Vinylogen gelingt.

Versuche, dieses Problem durch 4 C-Verlängerung zu umgehen, blieben erfolglos. Die Synthese des Ylids gelang weder nach der von Berenguer et al.[81] beschriebenen Methode, ausgehend von Crotonaldehyd über das γ-Bromderivat 133, noch durch Umsetzung von Allylidentriphenylphosphoran 135 mit Tetramethylformamidiniumchlorid 136 und nachfolgender Hydrolyse des enaminischen Phosphoniumsalzes 137 zum 4-Oxobut-2-enyl-triphenylphosphoniumsalz 134 (X = Cl) nach einer Methode von H.J. Bestmann et al.[102] zur Synthese formylierter Phosphorane (s. nachstehendes Formelbild 25). Erhalten wurden zunächst schwach gefärbte Salze (im ersteren Fall gelb, im zweiten rosafarbig), mit Basen entstehen daraus tiefrote amorphe Feststoffe, die in Methylenchlorid kirschrote fluoreszente Lösungen bilden und weder mit Benzaldehyd noch mit n-Octanal Wittig-Reaktionen eingehen. ^{31}P-NMR-Spektroskopie zeigt, daß es sich bei diesen Substanzen um komplexe Gemische aus mindestens sechs Komponenten handelt.

Formelbild 25: Versuche zur Synthese von γ-Formylallylidentriphenylphosphoran 114



Die Umsetzung von Allylidentriphenylphosphoran 135 mit Ethylformiat analog zur Synthese von Formylmethylentriphenylphosphoran 87 [51] lieferte ein Produkt, dem die Struktur 138 zukommen dürfte (Formelbild 25, rechts unten).

Daraufhin wurden die Versuche zur Synthese von 114 zunächst eingestellt. Zu einem alternativen Konzept über Oxaphospholane wurden Voruntersuchungen durchgeführt (s. Abschnitt C 2.5)

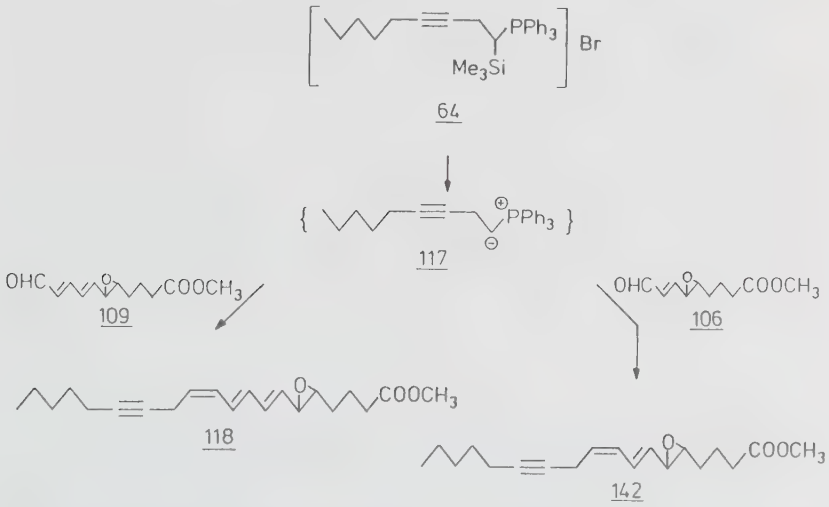
Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Synthese des Epoxydienals 109 (s. S.63) mit Schwierigkeiten befrachtet ist, während das kürzere Vinyloge 106 (und der entsprechende Ethylester 141 über die Zwischenstufen 139 und 140) gut dargestellt werden kann. Daher wurde zwar eine Umsetzung des 106/109-Gemisches, wie es durch zweistufige doppelte Vinylogisierung von 105 erhalten wurde, mit dem Phosphoniumsalz 64 (s. S.19ff.) und Caesiumfluorid durchgeführt, darüber hinaus aber eine Modifizierung der Gleason'schen Leukotriensynthese [74] durch Umsetzung von 106 mit einem C_{11}-Phosphoran favorisiert (s. Formelbild 24, S.59).

2.2.1.2. (±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 durch in situ-Wittig-Reaktion

Unter den Bedingungen einer in situ-Wittig-Reaktion [9),10)] setzt sich das Salz 64 mit Caesiumsfluorid zum korrespondierenden Ylid 117 und dieses mit dem vorgelegten Gemisch der Aldehyde 109 und 106 zum 14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 und seinem kürzeren Vinylogen 142 um (Formelbild 26). Durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Essigester 4/1 + 0,3% Triethylamin können die beiden Substanzen partiell getrennt werden. Als überwiegendes Produkt wird 142 isoliert; offenbar ist die Reaktivität der beiden Aldehyde gegenüber dem instabilen Ylid 117 gerade umgekehrt wie im Falle der Reaktion mit 87. Dies ist das eigentlich zu erwartende Verhalten, da mit zunehmender Konjugation die Stabilität der Verbindung steigt und die Reaktivität sinkt; es

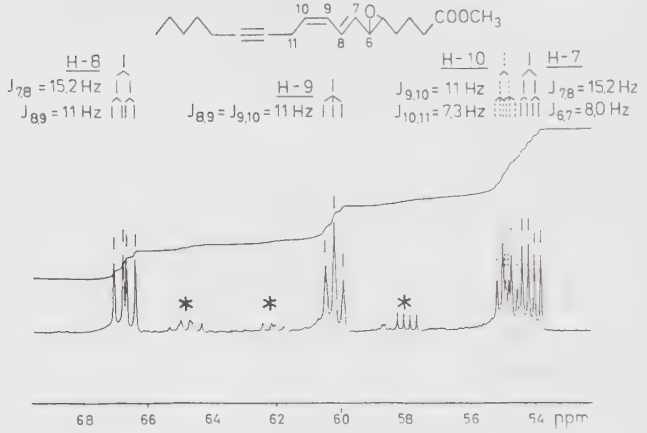
scheint, daß bei der Wittig-Reaktion mit 87 sekundäre Wechselwirkungen mit der Formylgruppe eine Rolle spielen.

Formelbild 26: (±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 und (±)-5,6-Epoxyoctadeca-(E)7,(Z)9-dien-12-insäuremethylester 142 durch in situ-Wittig-Reaktion



Aus dem 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von 142 kann über die Kopplung der olefinischen Protonen die Geometrie der beiden Doppelbindungen als (E)7,(Z)9 ermittelt werden. Im nachstehenden Spektrenausschnitt (Abbildung 4) ist das Kopplungsschema aufgeschlüsselt; die Zuordnung der Protonen H-7 und H-10 stützt sich auf das Aufspaltungsmuster (Doppeldublett bzw. -triplett) und die in den Signalen von H-6 und H.11 wieder auftauchenden vicinalen Kopplungskonstanten von 8,0 und 7,3 Hertz.

Abbildung 4: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum von (±)-5,6-Epoxyoctadeca-(E)7,(Z)9-dien-12-insäuremethylester 142 (*: Signale von 14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118)



Für 118 war eine entsprechende Analyse nicht möglich, da die Substanz nur im Gemisch mit 142 erhalten werden konnte und ein Teil der Olefinsignale überlagert ist. Jedoch entsprechen die erkennbaren Signalgruppen in ihrem Aufspaltungsmuster den für LTA_4-Methylester erhaltenen (s.Abschnitt C 2.3.) und auch von Loftus und Bernstein [94] veröffentlichten Spektren.

Aufgrund dieser - zum Teil erwarteten - Schwierigkeiten wurde im weiteren, wie bereits angesprochen, die Kupplung von Aldehyd 106 mit einem C_{11}-Ylid (Formelbild 24, S.59) bearbeitet.

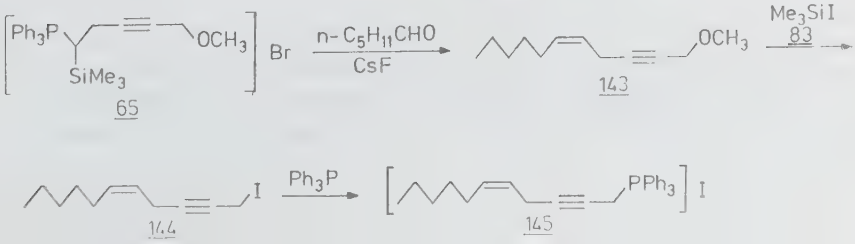
2.2.2. Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95

Auf dem in Formelbild 24 (S.59) skizzierten Weg sollte LTA_4-Methylester 103 über das 11,12-Didehydroderivat 95 zugänglich gemacht werden. Der Unterschied zur Gleason'schen Synthese [74] liegt in der Verwendung eines Alk-2-inylylids 119 anstelle der analogen Alkenylspezies, mit der nicht allein das erhoffte Produkt 105 mit (E)9,(Z)11-Geometrie entsteht, sondern auch Doppelbindungsisomere [75] (s. S.48f.). Im Vergleich mit diesem Edukt ist der stabilisierende Einfluß der Dreifachbindung auf das carbanionische Zentrum stärker als jener der Doppelbindung, daher ist eine hohe (E)-Selektivität zu erwarten, und das Problem der geometrischen Isomerisierung der Vorstufen tritt überhaupt nicht auf. Allerdings wird dies damit erkauft, daß der Wittig-Reaktion eine Hydrierung folgen muß, um zum Naturstoff zu gelangen.

2.2.2.1. Synthese der Ausgangsstoffe

Syntheseziel auf der Phosphoniumseite war zunächst das zum Ylid 119 korrespondierende Phosphoniumsalz 145. Wird dieses nach der üblichen Methode aus Triphenylphosphin und einem Halogenalkin dargestellt, bietet sich als solches das 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144 an, das analog zu den Pheromonvorstufen 61 und 62 erprobten Synthesesequenz (s. S.31f.) darstellbar sein sollte; diese beiden Substanzen unterscheiden sich nur in der Länge der terminalen Alkylkette von 144 . Formelbild 27 zeigt die Synthese von 145 im Überblick.

Formelbild 27: Darstellung von Undec-(Z)5-en-2-inyl-triphenylphosphoniumjodid 145



Die in situ-Wittig-Reaktion von 65 (s. S.191f.) mit Hexanal liefert in 77 % Ausbeute das Methoxyundecenin 143. Der Aldehyd muß unter Schutzgas aufbewahrt und möglichst vor der Verwendung destilliert werden; Hexanal ist gegen Oxidation durch Luftsauerstoff zu Capronsäure recht labil, der Einsatz derart verunreinigten Aldehyds reduziert die Ausbeute an 143 drastisch.

Manchmal ist das Produkt mit bis zu 15 % einer Substanz verunreinigt, die sich im ^{1}H-NMR-Spektrum durch ein Signal im Aldehydbereich (δ9,0) und ein Triplett bei δ6,5 zu erkennen gibt. Durch GC-MS-Kopplung konnte dieser Stoff als 2-Butyloct-2-enal 146 identifiziert werden, das Produkt der aldolischen Selbstkondensation von Hexanal.

146 (m/e 182; 143: m/e 180)

146 muß entfernt werden, da es die nachfolgende jodierende Etherspaltung stört. Die Substanz ist weder chromatographisch noch durch Schütteln mit Bisulfitlauge abtrennbar; jedoch kann sie mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung [101] quantitativ als Hydrazon gefällt und aus dem Filtrat 143 durch Kugelrohrdestillation rein erhalten werden.

Die jodierende Etherspaltung mit Jodtrimethylsilan 83 (S.31) verläuft (mit sauberem 143) problemlos und liefert in 69 % Ausbeute 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144.

Die Synthese von Alk-2-inyl-triphenylphosphoniumsalzen aus Triphenylphosphin und 1-Halogen-2-alkinen ist eine recht empfindliche Reaktion. Tropft man bei Raum- oder gar erhöhter Temperatur Lösungen von PPh_3 und Propargylbromiden oder -jodiden zusammen, verfärbt sich die Lösung rot bzw. braun; ein Salz fällt nicht aus. Die Färbung läßt auf das Freiwerden elementaren Halogens schließen; offenbar bewirkt die σ-Acceptor-Eigenschaft der sp-Kohlenstoffe einen Elektronenzug auf

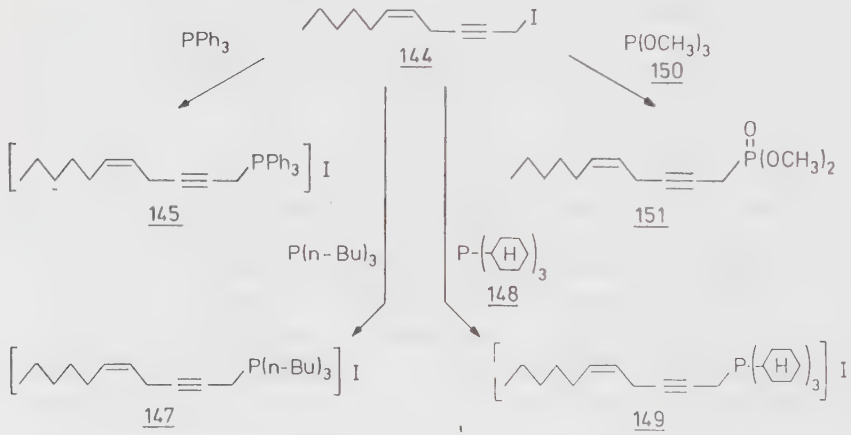
das Halogenatom, so daß dieses einem nucleophilen Angriff von Triphenylphosphin zugänglich wird.

Es wird berichtet, daß sich beim längeren Stehen eines Gemisches von PPh_3 und Propargylhalogeniden bei Temperaturen unter -20°C propargylische Phosphoniumsalze bilden.[103]. Dies gelingt zwar nicht mit 1-Brom-4-methoxybut-2-in 59, wo auch bei tiefer Temperatur nur ein tief gefärbtes Öl erhalten wird, aber mit dem Jodid 144. Tropft man zu dessen Etherlösung bei -20°C eine filtrierte Lösung von Triphenylphosphin in wenig Ether, bildet sich nach ca. 10-30 min ein flockiger Niederschlag, der beim Stehen in der Kühltruhe kristallin wird (wenn möglich animpfen!). Im Lauf einer Woche fallen ca. 50 % der theoretischen Menge aus und können abfiltriert werden. Aus der Mutterlauge wird durch zwei analoge Fällungen weiteres Produkt gewonnen, so daß man eine Gesamtausbeute von 85 % erreicht. Die Substanz läßt sich durch das ^1H- und ^{13}C-NMR-Spektrum gut charakterisieren.

Da mit dem Triphenylphosphonium-Ylid 119 keine befriedigende stereoselektive Wittig-Reaktion erzielt werden konnte (s. S.76), wurden aus 144 auch andere Vorläufer von Wittig- bzw. Horner-Reagentien synthetisiert, die auf eine Steigerung des (E)-Anteils im Produkt hoffen ließen (Formelbild 28, umseitig).

Mit Tri-(n-butyl)-phosphin wurde unter den bei 145 angewandten Bedingungen (Ether, -20°C) das Phosphoniumsalz 147 als hellbraunes, klares Öl erhalten, dessen Kristallisation nicht gelang. Dies muß nicht notwendigerweise ein Effekt von Verunreinigungen sein, sondern kann auch davon herrühren, daß sich die konformativ sehr beweglichen n-Butylgruppen nur schwer in einen Kristallverband einordnen.

Formelbild 28: Direkte Vorstufen von Wittig- und Horner-Reagentien aus 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144

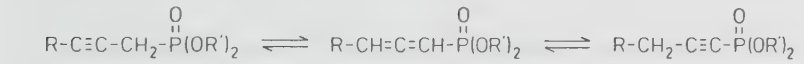


Tricyclohexylphosphin 148 lieferte bei -20°C in Ether weder mit dem als Modellsystem eingesetzten 59 (s. S.18) noch mit 144 ein Phosphoniumsalz; allerdings trat auch nur ganz schwache Verfärbung auf. Offenbar verringern die sperrigen Cyclohexylreste die Reaktivität des Phosphors sowohl bezüglich einer Substitution von Brom oder Jod als auch für einen nucleophilen Angriff auf das - zudem ebenfalls recht große - Halogenatom. Erst unter schärferen Bedingungen (2 Tage bei 60°C in Toluol) konnte eine Umsetzung von Tricyclohexylphosphin 148 mit 59 (s. unten) bzw. 144 (Formelbild 28) erreicht werden.

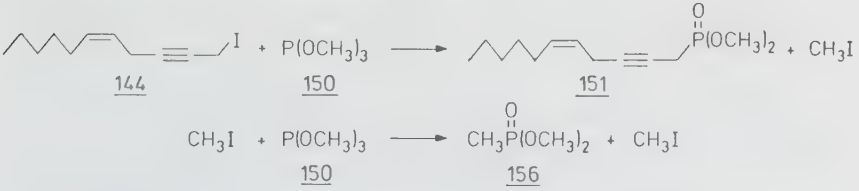
152 fällt beim Abkühlen auf RT als farbloses Kristallpulver aus; 149 bleibt auch bei RT in Lösung, konnte aber durch Abziehen des Toluols und Überschichten des öligen Rückstands

mit Ether/Pentan 1/1 und Anreiben mit dem Glasstab kristallin erhalten werden. Die Tricyclohexylphosphoniumsalze sind im Gegensatz zu 145 nur wenig hygroskopisch; sie wurden mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Als dritte Strukturvariante wurde 144 mit Trimethylphosphit 150 zum Phosphonat 151 umgesetzt, das zu einem zu 119 analogen Horner-Reagens deprotoniert werden kann. Literaturrecherchen ließen eine problematische Reaktion erwarten, denn eine russische Arbeitsgruppe [104)] berichtet über eine starke Neigung der 2-Alkinylphosphonate 153, in einer Gleichgewichtsreaktion zu Allenyl- und 1-Alkinylphosphonaten 154 und 155 umzulagern:



Während mit dem auch hier als Testsystem verwendeten 1-Brom-4-methoxybut-2-in 59 ein Gemisch mehrerer isomerer Phosphonate erhalten wurde, ergab die Umsetzung von 144 mit überschüssigem Trimethylphosphit 150 nur 151 und den bei der Reaktion von $P(OCH_3)_3$ mit freigesetztem Methyljodid entstandenen Methanphosphonsäuredimethylester 156:



151 konnte durch Säulenchromatographie (Kieselgel) isoliert werden: Petrolether/Ether 1/1 eluiert Reste von unumgesetztem Edukt 144, mit Essigester wird 151 eluiert und 156 mit Methanol. Da die Phosphonate Fluoreszenz kaum löschen, muß bei der DC-Analyse der Fraktionen zur Detektion die Jodkammer eingesetzt werden. 151 wird in zufriedenstellender Ausbeute (65 %) erhalten.

Die Darstellung des Aldehydbausteins 106 wurde schon in Abschnitt C. 2.2.1.1. (S.61ff.) beschrieben.

2.2.2.2. (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 durch Wittig- bzw. Horner-Reaktion

Aus dem Aldehyd 106 und einem Phosphorylid bzw. Phosphonat-Anion wurde nunmehr versucht, in einer (E)-selektiven Carbonylolefinierung den 11,12-Didehydro-LTA_4-methylester 95 darzustellen.

In einem ersten Versuch wurde das Triphenylphosphoniumsalz 145 bei -78°C in Toluol mit Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 zum Ylid 119 deprotoniert und bei der gleichen Temperatur mit dem Aldehyd 106 versetzt, dann wurde die Kühlung entfernt. Nach Flash-Chromatographie auf mit NEt_3 desaktiviertem Kieselgel wurde in 32 % Ausbeute ein Olefinierungsprodukt erhalten. Das Massenspektrum der Substanz wies einen Molekülpeak bei m/e 330 auf, das UV-Spektrum zeigt das leukotrientypische System aus drei Banden, allerdings um einige nm hypsochrom verschoben (265, 274 und 285 nm), und auch das ^{1}H-NMR-Spektrum ist mit der Struktur 95 in Einklang. Jedoch zeigt hochauflösende Protonenresonanz Spektroskopie (400 MHz) und ^{13}C-NMR, daß ein 50:50-Gemisch aus zwei Verbindungen entstanden war, denen sich die Strukturen 95 und 158 ((Z)9-Isomer) zuordnen lassen (Formelbild 29).

119 zeigt also ein für moderierte Ylide typisches Verhalten: Die benachbarte Dreifachbindung erhöht die Lebensdauer der carbanionischen Zwischenstufe soweit, daß im Produkt ein erhöhter (E)-Anteil gefunden wird, aber nicht gut genug, um selektiv (E)-Alken zu produzieren.

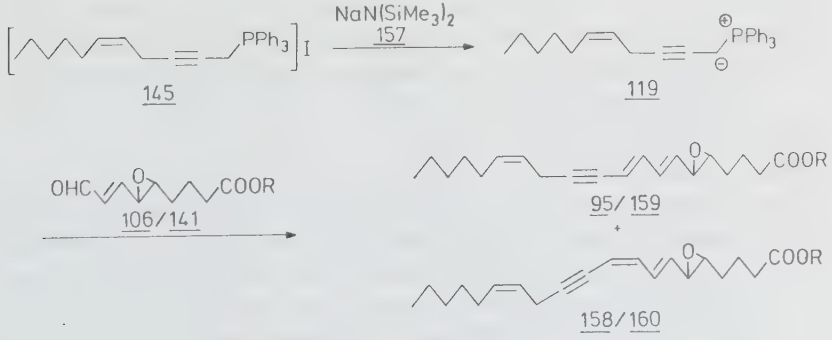
Wie bereits in Abschnitt A 4 (S.7ff.) erörtert, ist die Stereoselektivität einer Wittig-Reaktion durch eine Reihe von Variablen bestimmt. Zu diesen gehören die Art der organischen Reste am Ylidkohlenstoff und, mit geringerem Einfluß, im Aldehyd (vgl. B 2.4.1.1., S.23) - eine Variation ist im

vorliegenden Fall nicht möglich, da das Zielmolekül festgelegt ist - aber auch die Reaktionstemperatur, die Polarität des Lösungsmittels, die verwendete Base (d.h. ihr Gegenion) und die Reste am Phosphoratom. Diese vier Parameter sind frei wählbar.

Am wenigsten aufwendig ist die Variation von Temperatur und Lösungsmittel. Mit Toluol/THF 10/1 bei -30°C (Base: Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 läßt sich der (E)-Anteil im Produkt auf 65 % steigern. Dies ist zwar erfreulich, aber nicht ausreichend. Ein höherer THF-Anteil im Solvens bringt keine weitere Verbesserung - insofern verständlich, als die Zahl der solvatisierbaren Zentren begrenzt ist.

Das stereochemische Resultat der Reaktion läßt sich mit dem zu 106 analogen Ethylester 141 (s.63, 68) reproduzieren. Man erhält ein 66:34-Gemisch aus dem (E)9- und dem (Z)9-Isomer, 159 und 160; allerdings bleibt die Ausbeute mit 18 % hinter der beim Methylester erzielten (35 %) deutlich zurück.

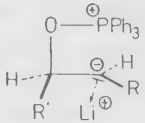
Formelbild 29: 11,12-Didehydro-LTA$_4$-Ester 95 und 158-160 aus Undec-(Z)5-en-2-inyliden-triphenylphosphoran 119 und 9-Oxo-(±)-5,6-epoxynon-(E)7-ensäure-ester 106 und 141



(106, 95, 158 : R = CH_3 141, 159, 160 : R = C_2H_5)

Da vermutet wurde, das (E,E)-Isomer sei thermodynamisch stabiler als die (E,Z)-Form 158, wurde das Isomerengemisch nach der Methode von Moussebois und Dale [105] in Gegenwart von Diphenyldisulfid mit UV-Licht (254 nm) bestrahlt, um durch Isomerisierung den (E)-Anteil zu erhöhen. Uberraschenderweise wurde durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie aber ein entgegengesetzter Effekt festgestellt: nach 2 h Belichtung wurde ein 54:46-Verhältnis zwischen 95 und 158 errechnet, so daß man auf eine nahezu gleiche thermodynamische Stabilität der beiden Formen schließen muß.

Eine zweite Möglichkeit zur Steigerung der (E)-Selektivität von Wittig-Reaktionen ist die Verwendung von Basen mit dem Gegenion Li^+ bzw. der Zusatz von Lithiumionen zum Reaktionsgemisch [19]. Man nimmt an, daß diese das intermediäre Betain 23 (vgl. S.8) durch Koordination an das carbanionische Zentrum stabilisieren:



23

Setzt man das Phosphoniumsalz 145 bei -30°C in reinem Toluol mit Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid 161 und anschließend mit 106 um, wird wie im vorigen Fall ein 66:34-Gemisch aus 95 und 158 erhalten. Der Zusatz von Lithiumionen und THF hat also einen gleich großen Effekt.

Kombinierte Anwendung von Lithiumsilazid als Base und THF als Cosolvens sollte die Stereoselektivität weiter erhöhen. Das Gegenteil ist der Fall: der (E)-Anteil sinkt auf 55 %. Dies muß wohl so verstanden werden, daß die Lithiumionen nun hauptsächlich vom THF komplexiert werden und somit beide koordinative Partner des Betains 23 diesem nur mehr in geringerem Maße zur Verfügung stehen.

Ergebnislos blieben Versuche, durch Zusatz von Alkoholen bei -78°C die Polarität des Systems zu erhöhen und so das Isomerenverhältnis zugunsten der (E)-Form zu verschieben. Mit 2 % Ethanol im Solvens Toluol, sofort nach der Zugabe des Aldehyds zugesetzt, wurde ein 50:50-Gemisch der Doppelbindungsisomeren erhalten, ferner durch Umesterung etwas 159/160 (vgl. Formelbild 29), und in einem weiteren Teil des Produkts war das Epoxid zu β-Ethoxyalkoholen des Typs 162 bzw. LTB_4-Monoethylethern (vgl. Formelbild 15, S.40) geöffnet worden.

162

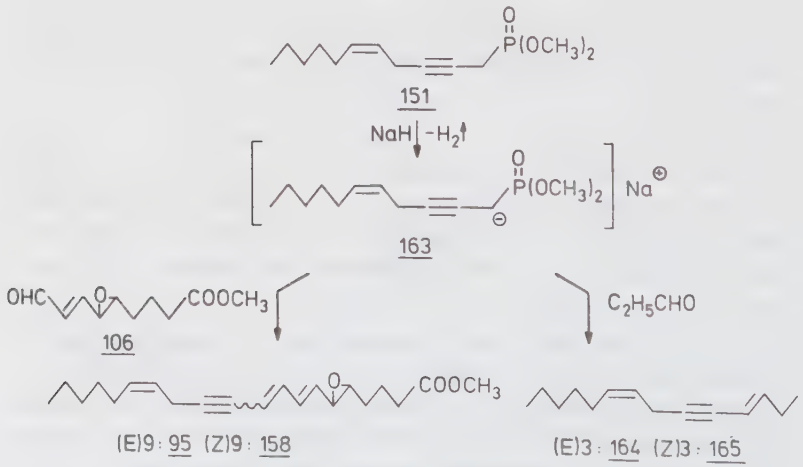
Mit 3 % Methanol in Toluol wurde ebenfalls Epoxidöffnung beobachtet, auch wurde nur sehr wenig (ca. 5 % d. Th.) leukotrienartiges Produkt erhalten. Wittig-Reaktion bei -78°C in purem Methanol mit $NaOCH_3$ als Base lieferte gleichfalls in nur 5 % Ausbeute Ringöffnungsprodukte; überdies war partieller Verlust der Methylenunterbrechung festzustellen.

Es scheint, daß beim Ylid 119 bei 65 % (E)-Olefin die Grenze der Stereoselektivität erreicht ist, denn weder durch Variation des Lösungsmittels noch durch Zusatz von Lithiumionen war dieser Wert zu überschreiten. Daher mußte der aufwendigere Weg gegangen und die Phenylreste am Phosphor durch andere Gruppierungen ersetzt werden.

In einigen Systemen, wo die Wittig-Reaktion Gemische geometrischer Isomerer oder überwiegend (Z)-Olefin liefert, wurden (E)-selektive Carbonylolefinierungen mit Horner-Reagentien berichtet [106]. Daher wurde das 119 entsprechende Phosphonat-Anion 163 zunächst in einer Modellreaktion mit Propanal umgesetzt (Formelbild 30); als Reaktionsbedingungen wurden, wie bei Horner-Reaktionen üblich [107], 0°C in THF und

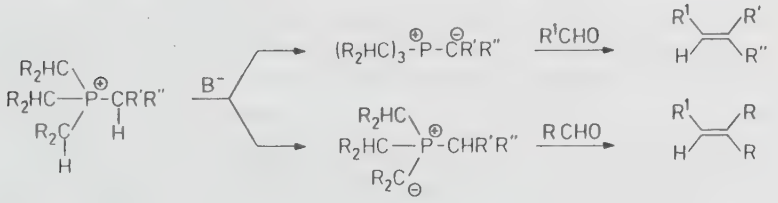
Natriumhydrid als Base gewählt. Die blaßgelbe Lösung des Phosphonats 151 färbt sich bei NaH-Zusatz kräftig braun, bei Aldehydzusatz hellt sie sich wieder etwas auf. In 43 % Ausbeute wird Tetradeca-3,8-dien-5-in als Gemisch der (E,Z)- und (Z,Z)-Isomeren 164 und 165 erhalten, das Isomerenverhältnis (aus ^{13}C-NMR) beträgt 68:32. Bei der Umsetzung des Anions 163 mit 106 bestätigte sich diese Stereoselektivitätsrate, 95und 158 wurden im Verhältnis 71:29 erhalten. Eine weitere Steigerung des (E)-Anteils auf 78 % gelang, als die Umsetzung bei -20°C durchgeführt wurde. Damit waren aber auch im System 106/163 die Grenzen der (E)-Selektivität erreicht, ferner steht der Vergrößerung des (E)-Anteils um 12 % eine nur halb so große Ausbeute wie bei der Reaktion von 106 mit 119 (S.76f.) gegenüber.

Formelbild 30: Tetradeca-(E/Z)3,(Z)8-dien-5-in 164/165 sowie 11,12-Didehydro-LTA$_4$-Methylester 95 und sein (Z)9-Isomer 158 durch Horner-Reaktion



Als Alternative zu den Wittig- bzw. Horner-Reagentien 119 und 163 kommen auch Alkyliden-trialkylphosphorane in Frage.

Es ist bekannt, daß diese bei Wittig-Reaktionen höhere Anteile an (E)-Olefin erbringen als die Triphenylanalogen [18]. Dies ist verständlich, denn Alkylreste stabilisieren als starke Elektronendonoren induktiv die positive Ladung am Phosphoratom und erhöhen so die Lebensdauer der entscheidenden Betainstufe. Daß sie dennoch selten für (E)-selektive Carbonylolefinierungen eingesetzt werden, liegt vor allem daran, daß im Gegensatz zu den Phenylgruppen die Alkylreste α-Protonen tragen, durch deren Abstraktion mit Basen auch diesen Ketten Ylidfunktionen entstehen können und die Wittig-Reaktion zu Olefingemischen führt [18b]:



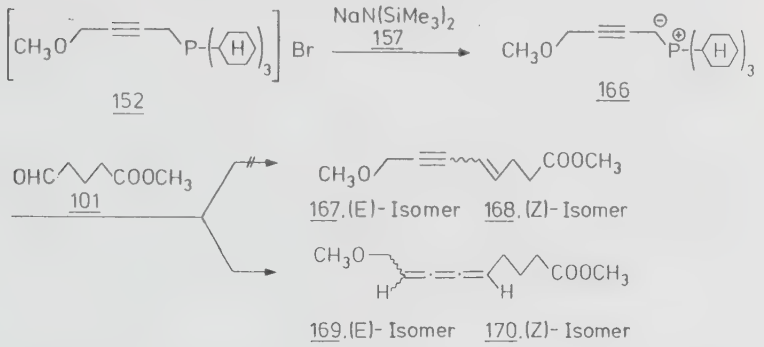
Im vorliegenden Fall schien das Risiko insofern kalkulierbar, als die Acidität der α-Protonen von Butyl- oder Cyclohexylresten deutlich geringer ist als die der propargylischen Wasserstoffe und sich überdies die vorstellbaren Nebenprodukte deutlich genug von 95/158 unterscheiden, daß eine chromatographische Abtrennung möglich sein sollte.

Mit Tributylphosphin setzt sich 144 zum öligen Phosphoniumsalz 147 um (s.S.74), das bei -78°C (um die Regioselektivität der Deprotonierung zu erhöhen), in THF mit $NaN(SiMe_3)_2$ zum Ylid deprotoniert wurde. Dessen Wittig-Reaktion mit 106 ergibt in 12 % Ausbeute ein Gemisch der isomeren Didehydroleukotrienester 95 und 158 im Verhältnis 74:26. Allerdings war aus dem recht unsauberen Salz auch eine Reihe undefinierbarer Nebenprodukte entstanden, so daß die Methode angesichts der nicht über das zuvor Erreichte hinausgehenden Stereoselektivität nicht weiter verfolgt wurde.

Die Tricyclohexylphosphoniumsalze 148 und 152 (s. S.74) standen hingegen in kristalliner Form zur Verfügung. So wurde zunächst - als Modellversuch - 152 unter gleichen Bedingungen wie 145 (S.77) (Toluol/THF 10/1, -30°C) mit Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid 157 zum korrespondierenden Ylid 166 deprotoniert und dieses mit dem Aldehyd 101 umgesetzt. In sehr guter Rohausbeute (83%) entstand ein olefinisches Produkt, das jedoch bei den Versuchen einer destillativen und säulenchromatographischen Reinigung polymerisierte. GC und ^{13}C-NMR-Spektrum zeigen, daß ein 1:1-Gemisch zweier sehr ähnlicher Verbindungen vorliegt; die Signallagen der olefinischen und allylischen C-Atome sind jedoch nicht mit der erwarteten Struktur 167/168 (Formelbild 31) in Einklang zu bringen: Beide olefinischen C-Atome erscheinen bei sehr hohem Feld (δ 104 und 110), während im vergleichbaren Tetradecadienin 164/165 eines (das zur Alkinyleinheit β-ständige C-3) stark tieffeldverschoben ist (δ144), die beiden Signale des allylischen Kohlenstoffs C-4 weisen eine für (Z/E)-isomere Alkene viel zu geringe Verschiebungsdifferenz auf, und die acetylenischen Peaks fehlen, statt dessen sind vier kleine Signale bei δ160 -164 vorhanden. Ein konjugiertes Enin als Produkt ist also auszuschließen; das ^{13}C-NMR-Spektrum ist aber mit einer Butatrienstruktur vereinbar, wobei ein äquimolares Gemisch der (Z)- und (E)-Form 169 und 170 vorliegen muß.

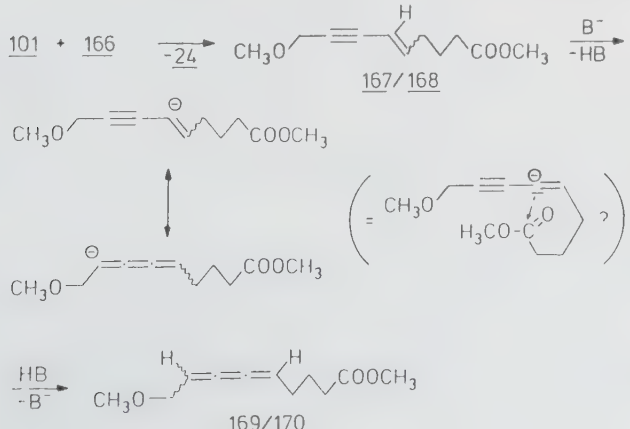
Die Literaturwerte der chemischen Verschiebung für sp²-Kohlenstoffe von Butatrienen liegen bei 100-115 und für die sp-C-Atome bei 150-170 ppm [108]. Die geringen Lagedifferenzen der Signale von (E)- und(Z)-Form erklären sich aus dem großen Abstand der Substituenten und ihrer geringen Wechselwirkung. Butatriene sind reaktiver als die isomeren Enine und neigen zur - beobachteten - Polymerisation [108c]. Die Reaktion gewinnt dadurch an Interesse, daß Butatriene dieses Substitutionsmusters bislang unbekannt waren.

Formelbild 31: Umsetzung von 4-Methoxybut-2-inyliden-tricyclohexylphosphoran 166 mit 5-Oxovaleriansäuremethylester 101 zu 9-Methoxynona-5,6,7-triensäuremethylester 169/170



Die Bildung eines Butatriens kann so erklärt werden,(Formelbild 32), daß zunächst in einer Wittig-Reaktion 167/168 entsteht, aber noch vorhandene Base (z.B. noch unumgesetztes Ylid 166) das Proton in Position 6 abstrahiert (als acidestes der zur Dreifachbindung α-ständigen Protonen).Reprotonierung an C-8 führt zu Butatrien.

Formelbild 32: Mechanistischer Vorschlag für die Bildung von 9-Methoxynona-5,6,7,-triensäuremethylester 169/170 bei der obigen Umsetzung

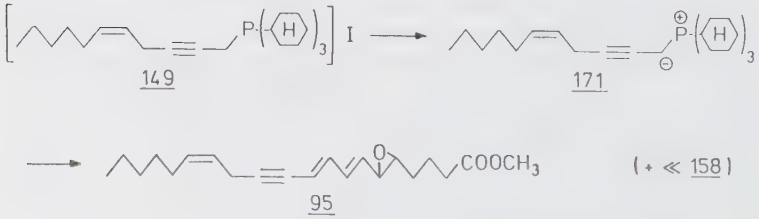


Möglicherweise begünstigt eine stabilisierende dipolare Wechselwirkung (s. eingeklammerte Formel in Formelbild 32) zwischen dem Carbonylkohlenstoff und dem Anion die Isomerisierung. Kontrollversuche durch Umsetzung von 166 mit einem anderen Aldehyd, bzw. von 101 mit einem anderen Propargylylid könnten den Sachverhalt klären.

Ungeachtet dieses überraschenden Ergebnisses wurde ein Versuch zur Synthese von 95 aus 106 (s. S.63) und dem zu 149 (S.74) korrespondierenden Ylid 171 unternommen, da sich das 4-Methoxybut-2-inylsystem auch im Fall der Reaktion des Bromids 59 mit Trimethylphosphit 150 (s. S.75) deutlich anders verhalten hatte als die Undecenin-Einheit des Jodids 144 und der Modellcharakter des Systems doch zu bezweifeln war.

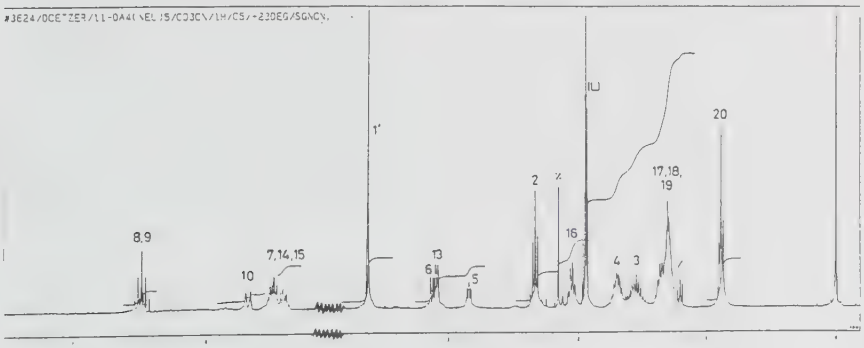
149 wurde daher bei -30°C in Toluol/Dioxan 10/1 mit Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 deprotoniert (Formelbild 33). Wie 166 ist auch das hierbei entstehende Phosphoran 171 nur schwach rot gefärbt, da ihm das auxochrome System der Phenylgruppen fehlt. Bei der Zugabe des Aldehyds 106 hellt sich die Lösung kurz auf und nimmt dann eine fahlbraune Farbe an. Das Olefinierungsprodukt wird durch Flash-Chromatographie isoliert; es ist fast reines 95 (95:158 = 94:6). Angesichts der erfreulich hohen Stereoselektivität läßt sich die geringere Ausbeute (18 %) verschmerzen.

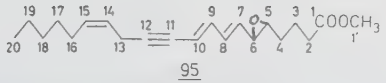
Formelbild 33: 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 durch Wittig-Reaktion von 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106 mit Undec-(Z)5-en-2-inyliden-tricyclohexylphosphoran 171



Die Substanz kann durch Massen- (M^+: m/e 330), ^1H- und ^{13}C-NMR- (Abbildung 5) sowie UV-Spektroskopie (Abbildung 6) vollständig charakterisiert werden. Das UV-Maximum bei 274 nm weist ein ε von 40000 auf, gegenüber 55000 bei LTA_4-Methylester (vgl. S.54f.); dies ist zu erwarten, da Enine allgemein niedrigere Extinktionskoeffizienten haben als die analogen Diene [109].

Abbildung 5: ^1H- und ^{13}C-NMR-Spektren von stereoselektiv dargestelltem 11,12-Didehydro-LTA_4-Methylester 95; Bezifferung der Atome s. Formel; (L) = Lösungsmittelsignal (CD_3CN), % = Peaks von Verunreinigung, Bereich 3,8-5,2 (leer) im ^1H-Spektrum weggelassen





95

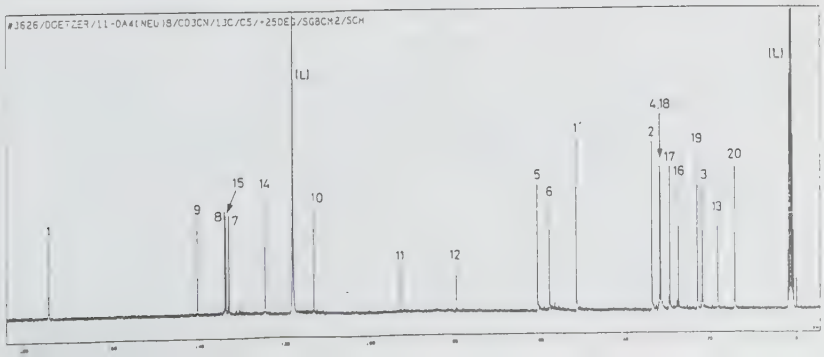
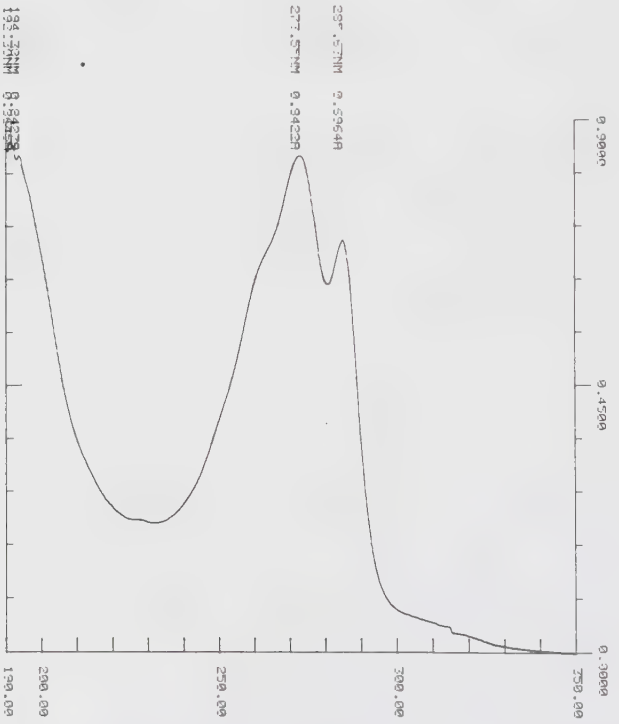
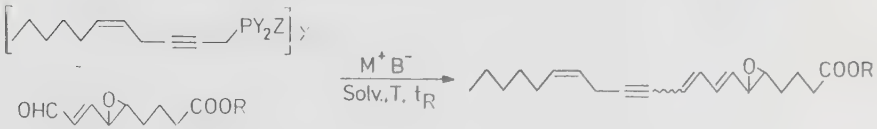


Abbildung 6: UV-Spektrum von stereoselektiv hergestelltem 11,12-Didehydro-LTA_4-Methylester 95 (Lösungsmittel: n-Heptan)



Es war also gelungen, eine anfangs stereochemisch völlig unselektive Wittig-Reaktion durch Variation der Reste am Phosphoratom und (in geringerem Maße) der Lösungsmittelpolarität hochgradig (E)-selektiv zu führen und den 11,12-Didehydroleukotrienester 95 nahezu frei von (Z)-Isomer 158 darzustellen. In der nachstehenden Tabelle 4 sind die Ergebnisse der verschiedenen Wittig- und Horner-Reaktionen nochmals zusammengefaßt.

Tabelle 4: 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methyl- bzw. -Ethylester 95/159 und ihre (Z)9-Isomeren 158/160 durch in situ-Wittig-Reaktion



Ansatz	P-Verb.	X	Y	Z	R	M	B	Solvens	T(°C)	t_R	Ausb.(%)	E:Z
1	145	I	Ph	Ph	CH_3	Na	$N(SiMe_3)_2$	Toluol	-78	1,5 h	32	50:50
2	145	I	Ph	Ph	CH_3	Na	$N(SiMe_3)_2$	Toluol/THF 10:1	-30	3 h	35	65:35 [1]
3	145	I	Ph	Ph	CH_3	Li	$N(SiMe_3)_2$	Toluol	-30	1 h	31	66:34
4	145	I	Ph	Ph	CH_3	Li	$N(SiMe_3)_2$	Toluol/THF 10:1	-30	16 h	22	55:45
5	145	I	Ph	Ph	CH_3	Li	$N(SiMe_3)_2$	Toluol/EtOH 50:1	-78	20 min	15 [2,3]	50:50
6	145	I	Ph	Ph	CH_3	Li	$N(SiMe_3)_2$	Toluol/MeOH 30:1	-78	20 min	< 5 [3]	—
7	145	I	Ph	Ph	CH_3	Na	OCH_3	MeOH	-78	20 min	< 5 [3,4]	—
8	145	I	Ph	Ph	C_2H_5	Na	$N(SiMe_3)_2$	Toluol/THF 10:1	-30	1 h	18	63:37
9	147	I	n-Bu	n-Bu	CH_3	Na	$N(SiMe_3)_2$	THF	-78	3 h	12	74:26
10	149	I	⟨H⟩	⟨H⟩	CH_3	Na	$N(SiMe_3)_2$	Toluol/Dioxan 10:1	-30	30 min	18	94:6
11	151	—	OCH_3	=O	CH_3	Na	H	THF	0	3 h	13	71:29
12	151	—	OCH_3	=O	CH_3	Na	H	THF	-20	3 h	18	78:22

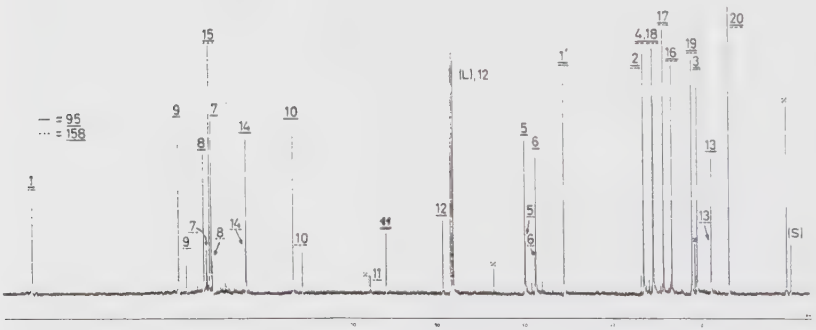
(1) in Gegenwart von PhSSPh bestrahlt (254 nm, 2 h): E:Z = 54:46 (2) partielle Umesterung zu R = C_2H_5 (3) Epoxid teilweise bzw. vollständig geöffnet (4) teilweise Verlust der Methylenunterbrechung

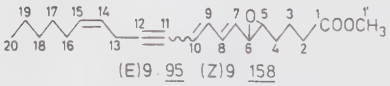
2.2.2.3. NMR-spektroskopische Identifikation der 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Ester

Die Struktur der Didehydroleukotrien-Methylester 95 und 158 (sowie der Ethylanalogen 159/160) kann, wie bereits erwähnt, durch Kombination von ^{13}C- und ^{1}H-NMR-Spektroskopie ermittelt werden. Mit diesen beiden Methoden lassen sich Lage und Geometrie der Doppelbindungen sowie das Mengenverhältnis der (E)- und (Z)-Isomeren bestimmen. Aufgrund der großen Bedeutung der Kernresonanz für die Analyse der Didehydroleukotriene seien die spektroskopischen Resultate eingehender beschrieben.

Die ^{13}C-NMR-Spektren von 95 und 158 sollen am Beispiel des durch Horner-Olefinierung erhaltenen 78:22-Gemisches der beiden Substanzen diskutiert werden (Abbildung 7, vgl.a. Abb.5 auf S.85)

Abbildung 7: ^{13}C-NMR-Spektrum der 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95/158 (78:22, Solvens $CDCl_3$) Bezifferung der Signale s. Formelbild, (L) = Lösungsmittelsignal, (S) = Standard TMS, °/. = Verunreinigung





(E)9 95 (Z)9 158

Man sieht 21 starke und 9 schwächere Signale (ein zehntes schwaches Signal ist vom Solvens-Peak überlagert). Unter den starken Signalen erkennt man ein Carbonyl-C-Atom (173 ppm), 6 olefinische (110-140 ppm), 2 acetylenische (93 und 79 ppm), 3 oxysubstituierte (50-60 ppm) und 9 aliphatische Kohlenstoffe (13-34 ppm), was der Verteilung im Didehydro-LTA_4-ester entspricht. Von den 9 schwächeren Signalen liegen 5 im Olefin, 1 im Alkin-, 2 im Oxy- und eines im Aliphatenbereich.

Durch Vergleich mit ähnlichen Teilstrukturen (aus Datensammlungen [20],[110]) oder den in Teil B beschriebenen Pheromonen) lassen sich die aliphatischen Signale zuordnen. Das Strukturelement der methylenunterbrochenen (Z)-Doppelbindung bestätigt sich durch Peaks bei δ27,0 (C-16) und δ17,9 (C-13); es blieb also bei der Umsetzung unverändert erhalten.

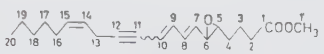
Auch die Existenz eines konjugierten Eninsystems kann man aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum ableiten. Nach Untersuchungen von J.Bus et al.[20] liegt der „Normalwert" (gültig für symmetrisch mit langen Alkylketten substituierte Mehrfachbindungen) der chemischen Verschiebung für (Z)-olefinische Kohlenstoffkerne bei 130,0 ppm, für (E)-olefinische bei 130,45 und für acetylenische bei 80,2. Die konjugierte Dreifachbindung übt einen stark abschirmenden Einfluß auf den benachbarten Olefinkohlenstoff aus, sein Signal erscheint bei 112,8 ppm. Umgekehrt verschiebt die konjugierte Doppelbindung den Peak des benachbarten Alkin-Kohlenstoffs zu tieferem Feld (δ 92,1); bei den β-Kohlenstoffen wird ein inverser Effekt beobachtet (C-9: 139,0 ppm, C-12: 79,0 ppm). Ebenfalls durch Vergleich mit den Bus'schen Daten [20] können die Signale bei δ 132,0 und 123,6 den Kohlenstoffen der isolierten Doppelbindung, C-14 und C-15, zugeordnet werden.

Bestätigt werden diese Zuordnungen durch Vergleich mit dem Spektrum der Modellsubstanz Tetradeca-(E/Z)3,(Z)8-dien-5-in 164/165, die ähnliche Verschiebungen gegenüber den Normalwerten zeigt (Tabelle 5, umseitig).

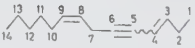
Die erwähnten 9 kleineren Signale lassen sich den Kohlenstoffen 5-11,13 und14 eines geometrischen Isomeren zuordnen. Da die Verschiebungsdifferenzen zu den Signalen von 95 bei den C-Atomen 7-11 maximal sind und dann nach außen hin abfallen, liegt die Interpretation als (Z)9-Isomer 158 nahe.

Tabelle 5 : Chemische Verschiebungen der Kohlenstoffkerne in den 11,12-Didehydroleukotrienestern 95/158 und den Tetradeca-3,(Z)8-dien-5-inen 164/165 (in ppm) und Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta$ analoger Signale der (Z)- und (E)-Formen (Bezifferung s. Formeln)

C-Atom	95 (E)9 δ	158 (Z)9 δ	Δδ	C-Atom	164 (E)3 δ	165 (Z)3 δ	Δδ
20	13,9	13,9	0	14	13,9	13,9	0
19	22,4	22,4	0	13	22,4	22,4	0
18	31,3	31,3	0	12	31,4	31,4	0
17	28,9	28,9	0	11	28,9	29,1	-0,2
16	27,0	27,0	0	10	27,0	27,2	-0,2
15	132,0	132,0	0	9	131,6	131,4	+0,2
14	123,5	123,6	-0,1	8	124,0	124,1	-0,1
13	17,9	18,0	-0,1	7	17,6	17,8	-0,2
12	79,1	(~77)	≈	6	78,7	76,8	+1,9
11	92,1	95,7	-3,6	5	86,6	92,4	-5,8
10	112,8	110,7	+2,1	4	108,8	105,9	+2,9
9	139,0	137,2	+1,8	3	144,8	144,2	+0,6
8	133,3	131,3	+2,0	2	25,9	23,3	+2,6
7	131,5	132,6	-1,1	1	12,9	13,3	-0,4
6	57,8	58,0	-0,2				
5	60,4	60,2	+0,2				
4	31,2	31,2	0				
3	21,2	21,2	0				
2	33,4	33,4	0				
1	173,4	173,4	0				
1'	51,4	51,4	0				



(E)9 95 (Z)9 158



(E)3: 164 (Z)3: 165

Die Zuordnung der Signale bei δ131,4 und 133,3 (bzw. 132,6 und 131,5) zu den Kohlenstoffen C-7 und C-8 wurde durch Vergleich der Einflüsse von konjugierten (Z)- und (E)-Doppelbindungen auf ein (E)-Olefin mit Hilfe der Bus'schen Parameter [20] getroffen. Da allerdings die γ- und δ-Effekte der Dreifachbindung nicht bekannt sind, kann es sein, daß diese Werte vertauscht werden müssen. Eine Klärung könnte ggf. eine ^{13}C-^{1}H-Korrelation bringen, doch wäre der Aufwand nicht lohne d.

Durch Vergleich der Signalintensitäten von in identischer Position liegenden Kohlenstoffen kann das Mengenverhältnis der Isomeren bestimmt werden. Es berechnet sich in den vorliegenden Fällen zu 95:158 = 78:22 und 164:165 = 68:32, bei der Modellsubstanz wurde sehr gute Übereinstimmung mit der gaschromatographisch bestimmten Isomerenrelation (69:31) festgestellt.

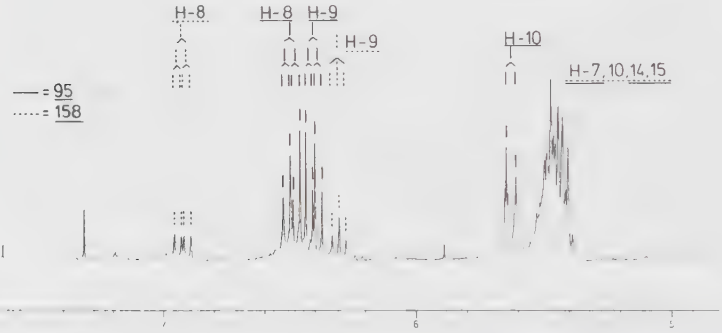
Allerdings läßt sich allein aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum die Geometrie der konjugierten Doppelbindungen nicht schlüssig beweisen. Dies gelingt in der ^{1}H-NMR-Spektroskopie durch Analyse der olefinischen Kopplungskonstanten. Diese liegen in (E)-Alkenen bei 14-16 und in (Z)-Alkenen bei 10-12 Hz, die vicinale Kopplungskonstante über die „Einfachbindung" konjugierter Diene beträgt um 11 Hz.

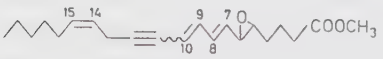
Als weiteres Zuordnungskriterium kann das Aufspaltungsmuster der terminalen Protonen des Diensystems dienen: H-7 koppelt außer mit dem Epoxy-Wasserstoff H-6 und erscheint als Doppeldublett, und das Signal von H-10 wird von H-9 zum Dublett und weiter von den Methylenunterbrechungsprotonen durch eine acetylenische 1,4-Kopplung zu einem Triplett mit kleiner Kopplungskonstante (J = 2-2,5 Hz) aufgespalten.

Nachstehend ist ein interpretierter Ausschnitt des ^{1}H-NMR-pektrums (400 MHz) von aus dem Tributylphosphoniumsalz 147 stammendem 95/158-Gemisch (S.81) abgebildet, danach (Tabelle 6)ist das Aufspaltungsmuster der (E,E)- und (E,Z)-Diensysteme tabelliert. Nicht alle Signale sind klar erkennbar, weil

in beiden Fällen H-7 und bei der (Z)-Verbindung auch H-10 mit dem System der Wasserstoffe H-14, H-15 an der isolierten Doppelbindung überlagert ist.

Abbildung 8: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum (5-7) von 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95/158 (aus Undec-(Z)5-en-2-yliden-tributylphosphoran); Bezifferung der Atome s.Formelbild





(E)9 : 95 (Z)9 : 158

Tabelle 6: Aufspaltungsmuster des Dienbereichs im ^{1}H-NMR-Spektrum von 11,12-Didehydroleukotrien-A_4-Methylester 95/158

	H	6		7		8		9		10		13	
95	δ	3,12 (dd)		~5,45 (dd)		6,49 (dd)	4	6,40 (dd)		5,63 (dt)		3,08 (m)	ppm
	J		8,0		15,0		11,1		14,8		2,2		Hz
158	δ	3,20 (dd)		~5,45 (dd)		6,92 (dd)		6,30 (t)		~5,45 (dt)		3,14 (m)	ppm
	J		8,1		15,5		11,0		11,0		(n.b.)		Hz

Im Spektrenausschnitt (Abbildung 8) deutlich zu erkennen sind das Doppeltriplett von H-10 (Kopplungen s.o.) und das AB-System von H-8 und H-9 (2 Doppeldubletts) der Verbindung 95 (durchgezogen unterstrichen), mit denen sich die Geometrie beider Doppelbindungen belegen läßt. Im nachstehend abgebildeten Spektrenausschnitt des in Acetonitril-d^3 aufgenommenen Spektrums von aus dem Alkyliden-tricyclohexylphosphoran 171 und dem Aldehyd 106 dargestellten fast reinem 95 (S.94) kann man auch H-7 und die Protonen an der 14,15-Doppelbindung mit ihrem Aufspaltungsmuster erkennen.

Abbildung 9: ^{1}H-NMR-Spektrenausschnitt von stereoselektiv dargestelltem 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 (400 MHz, Solvens CD_3CN (vgl. Abb.7)

Die Protonen an der isolierten Doppelbindung H-14, H-15 liefern ein ein AB-System mit $J_{14,15}$ = 10,8 Hz, das - vicinal und allylisch koppelnd - zu Tripletts mit J_{vic} = 7 Hz und J_{allyl} = 1,5 Hz aufgespalten ist (die allylischen Kopplungen sind im Kopplungsschema aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen). Nach Zuordnung dieser Signale bleiben 4 Linien übrig, die ein Doppeldublett mit J = 15,2 Hz und 7,8 Hz ergeben, wie es für das Proton H-7 in 95 zu erwarten ist. Die trans-Kopplung ist im CD_3CN-Spektrum allerdings nicht im Signal von H-8 wiederzufinden, da in diesem Solvens die chemischen Verschiebungen von H-8 und H-9 so ähnlich sind, daß diese Protonen nicht mehr als AB-, somdern als AA'-System erscheinen und ein Multiplett höherer Ordnung ergeben.

Das (Z)-Isomer 158 kann in Abbildung 8 aus den Signalen von H-8 (Doppeldublett bei 6,9 ppm) und vor allem H-9 identifiziert werden: dieses Proton erscheint als Triplett, da die (Z)-olefinische Kopplung $J_{9,10}$ und die vicinale $J_{8,9}$ mit je 11 Hz gleich groß sind. Es sei darauf hingewiesen, daß diese Zuordnung das Postulat einer (E)-Doppelbindung zwischen C-7 und C-8 beinhaltet, das sich aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum mangels interpretierbarer Signale von H-7 und H-10 nicht beweisen läßt.

Ausgehend von den Befunden, daß die 7-Doppelbindung im Aldehyd 106 - der direkten Vorstufe - zu 98 % (E)-konfiguriert ist, und daß aufgrund der Größe der Verschiebungsdifferenz zwischen C-Atomen in gleicher Position in beiden Isomeren ($\Delta\delta$ in Tabelle 5) im ^{13}C-NMR-Spektrum die „Störstelle" zwischen C-9 und C-10 lokalisiert werden kann, darf man allerdings mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die (Z)-konfigurierte Doppelbindung in 9-Position liegt.

Somit ist es möglich, die Produkte der Umsetzung von 106 mit den C_{11}-Wittig- bzw. Horner-Reagentien 119,163,171 und dem zu 147 korrespondierenden Ylid (Abschnitt C 2.2.2.2., S.76f.) durch ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie als die stereoisomeren Didehydroleukotrienester 95 und 158 zu identifizieren.

2.2.3. Versuche zur Semihydrierung der Dreifachbindung

Erfolglos blieben die Versuche, die Dreifachbindung in den Didehydroleukotrienestern 95/158 zur Doppelbindung zu hydrieren und so den LTA_4-Methylester 103 bzw. sein (Z)9-Isomer selektiv darzustellen (vgl. S.58f.).

Die Semihydrierung konjugierter Dreifachbindungen ist ein synthetisches Problem, für das es noch keine allgemeine Lösung gibt [54]. Es bestehen zwei Hauptschwierigkeiten: Viele gute Hydrierkatalysatoren katalysieren auch Doppelbindungsverschiebungen [111], und die meisten Katalysatoren hydrieren konjugierte Diene ähnlich schnell wie Alkine; dies verhindert beispielsweise den Einsatz des sonst sehr guten Katalysators P2-Nickel [42]. Bei den Dehydroleukotrienen kommt noch ein Problem hinzu: Wegen der empfindlichen funktionellen Gruppen (Ester und vor allem Epoxid) sind eine Reihe von Reduktions- oder Hydrierungsmethoden nicht anwendbar, da diese Funktionen vom Agens oder auch von protischen Lösungsmitteln angegriffen werden. So ist eine (Z)-selektive Reduktion der Dreifachbindung mit Boranen [112] wegen der hohen Affinität des Bors zum Sauerstoff und der Notwendigkeit einer protischen Aufarbeitung unmöglich, und katalytische Hydrierungen oder Reduktionen, die einen Alkohol als Reaktionsmedium benötigen, sind von Epoxidöffnung begleitet. In diese Kategorie gehört die von Brandsma [113] beschriebene Reduktion mit Zink (mit 1,2-Dibromethan aktiviert) in Ethanol - als Solvens und Wasserstoffquelle -, die auf Anraten des Autors trotzdem versucht wurde und mit der Zersetzung des Leukotriens endete.

Das chancenreichste Hydrierungssystem war trotz der in Kapitel B 2.4.1. (S.22) geschilderten Vorbehalte der Lindlarsche Katalysator (bleivergiftetes Palladium auf Calciumcarbonat) (Lit.[53]). Indessen ist die Auffindung geeigneter Bedingungen so kompliziert, daß sie Reihenversuche erfordert, was bei den geringen verfügbaren Mengen an Substrat (100-500 mg) nicht möglich ist. Zudem ist bei den kleinen Quantitäten die Endpunktbestimmung (Aufnahme von 1 Äquivalent H_2) schwierig,

da die Leckrate der Apparatur einen Volumeneffekt der gleichen Größenordnung ergibt wie die Hydrierung.

Bei Ansätzen, denen Chinolin als Moderator zugefügt worden war, trat überhaupt keine Reaktion ein; wurde Chinolin weggelassen, konnte zwar eine H_2-Aufnahme festgestellt werden, jedoch war nach Absorption eines Äquivalents Wasserstoff nicht das selektiv hydrierte Produkt 105 entstanden, sondern, wie die im Olefinbereich sehr komplexen ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren und speziell die Massenspektren zeigen, ein Gemisch aus unumgesetztem Edukt (m/e 330) und Produkten aller Hydrierungsstufen bis hin zum vollständig gesättigten 5,6-Epoxyeicosansäuremethylester (m/e 340). Variation des Lösungsmittels (Hexan, THF, Essigester) hatte nur einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit, nicht aber auf die Selektivität.

Nach dem Mißlingen der Lindlar-Hydrierung wurde noch mit zwei weiteren katalytischen Systemen die Darstellung von 103 aus 95 versucht:

1) Das Komplexsalz (η^4-Norbornadien)-tris(phenyldimethylphosphin)-Rhodium(I)-hexafluorophosphat wurde von R.R.Schrock und J.A.Osborn als hochgradig selektiver Homogenkatalysator für die Semihydrierung von Alkinen beschrieben [111]. Im vorliegenden Fall trat aber in mehreren Ansätzen, auch bei leicht erhöhter Temperatur (40°C), keine Reaktion ein, und das Eduktgemisch aus 95 und 158 wurde unverändert wieder isoliert.

2) Von J.R.Weir et al. wurde eine Semihydrierung konjugierter Dreifachbindungen über Palladium/Aktivkohle berichtet [114], bei der Triethylammoniumformiat als Wasserstoffquelle dient gemäß der Gleichung:

$$[Et_3NH][OOCH] \longrightarrow Et_3N + H_2 + CO_2$$

Zwar wird in dem Artikel erwähnt, daß hohe Selektivität im Sinne einer Monohydrierung nur bei methylverzweigten Alkinen

erreicht wurde und unverzweigte Enine gegen Überhydrierung anfällig sind; trotzdem wurde eine Reaktion angesetzt, da die Methode als einzige explizit für konjugierte Enine beschrieben wurde.

Auch mit dieser Methode wurden keine definierten Produkte erhalten, sondern Zersetzung trat ein, möglicherweise beim Eintropfen von Ameisensäure in die Triethylaminlösung des Dehydroleukotrienesters.

Das Problem der Synthese von LTA_4-Methylester 103 aus 95 (s. S.58f.) konnte also nicht gelöst werden; offen muß bleiben, ob sich durch Reihenversuche (die die Verfügbarkeit der Dehydroderivate im Gramm-Maßstab voraussetzen) Bedingungen für eine selektive Lindlar-Hydrierung finden lassen. Ungeachtet dessen könnte auch das Dehydroleukotriensystem von biologischem Interesse sein, da bekannt ist, daß andere acetylenische Eicosanoide Leukotrien-Antagonisten sind [115].

2.2.4. Darstellung von 11,12-Didehydroleukotrien E_4-Dimethylester

Analog zu der von N.Cohen et al.[77] beschriebenen regioselektiven Epoxidöffnung von (S,S)-103 (s.S.53) mit L-Cysteinmethylester 173 zum Leukotrien E_4-Dimethylester wurde das Gemisch der Didehydro-LTA_4-Methylester 95 und 158 mit 173 zu den entsprechenden LTE_4-Derivaten umgesetzt (Formelbild 34).

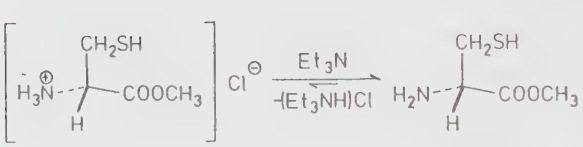
Die Reaktion läuft in triethylamin-alkalischem Methanol/Wasser 6/1 bei pH 8,5-9 ab; überschüssiges 173 wird chromatographisch abgetrennt (Kieselgel 60, Essigester/Triethylamin 98/2). Das Produkt ist sehr empfindlich und muß bei -30°C unter Argon aufbewahrt werden.

Entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist, daß 95/158 nicht mit Et_3N-freiem Wasser/Methanol-Gemisch in Berührung kommt, da die Epoxygruppe bei pH 7 recht rasch Solvolyse erleidet und vorwiegend Produkte LTB_4-artiger Struktur entstehen, die an ihrem UV-Spektrum (λ = 257(sh), 268, 277 nm)

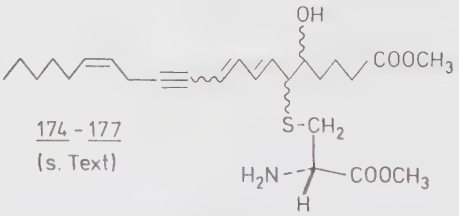
kenntlich sind (95: λ = 265, 274, 285 nm, vgl. Abb.6, S.86)

Formelbild 34: Synthese von 11,12-Didehydro-LTE_4-Dimethylester (Diastereomerengemisch 174-177, s. nachstehendes Schema)

(E)9: 95, (Z)9: 158

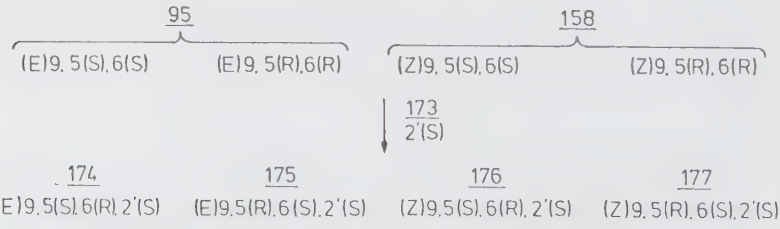


172 173



174 - 177
(s. Text)

Analytisch sind die Verbindungen vor allem deshalb schwierig, weil aus den racemischen Epoxiden 95 und 158 mit optisch reinem L-Cysteinester (absolute Konfiguration S) Diastereomerengemische entstehen. Man erhält Diastereomerenpaare von geometrischen Isomeren, also insgesamt 4 Verbindungen, wie nachstehend aufgeführt:



Von den Ausgangssubstanzen 95/158 unterscheiden sich die Cysteinkonjugate durch ein etwas abweichendes UV-Spektrum - bei gleicher Wellenlänge von 285 nm ist die langwellige Bande kein echtes Maximum, sondern nur eine Schulter -, und in den NMR-Spektren, am deutlichsten durch das Auftreten eines zweiten Methoxysignals. Die Zuordnung der C- und H-Atome in Position 5 und 6 sowie den aliphatischen Positionen des Cysteinteils ist nicht zweifelsfrei möglich, da die Bandbreite der chemischen Verschiebung und im ^{1}H-NMR-Spektrum auch die Kopplungen recht groß und zum Teil stark von der Konfiguration der C-Atome abhängig ist [94] und Inkrementmethoden zur Berechnung der chemischen Verschiebung versagen. Überdies sind die Protonensignale dieser Gruppen möglicherweise partiell von den Methoxy-Peaks überlagert. Immerhin läßt sich im ^{13}C-NMR-Spektrum - wenngleich eine vollständige Interpretation nicht gelingt - aus dem Olefinbereich die Anwesenheit von 4 Hauptkomponenten im ungefähren Verhältnis 2:2:1:1 erkennen.

Der Versuch einer Lindlar-Hydrierung des erhaltenen Substanzgemisches führte, sowohl mit als auch ohne Chinolinzusatz, zu keiner Umsetzung. Offenbar wirkt der im Molekül befindliche Schwefel als potentes Katalysatorgift.

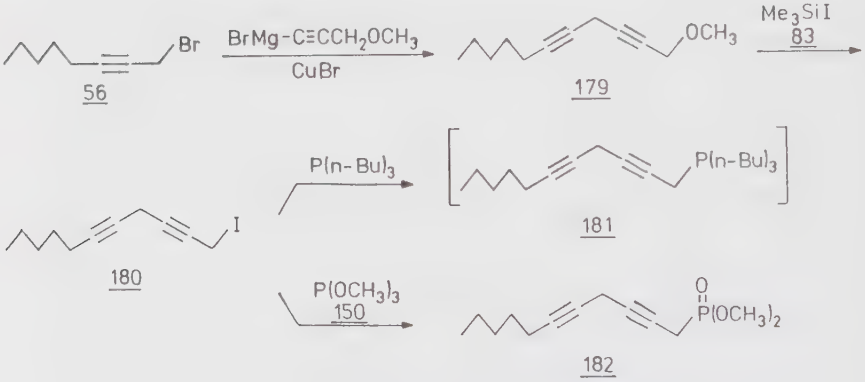
2.2.5. Versuchte Synthese von 11,12,14,15-Tetradehydroleukotrien A_4-Methylester, 178

Aus zwei Gründen schien das bis-acetylenische Leukotrienderivat 178 als Alternative zu 95 interessant zu sein: erstens ist der synthetische Weg zu den Wittig- bzw. Horner-Reagentien relativ kurz (Formelbild 35, umseitig), zweitens wäre der Volumeneffekt bei der Hydrierung relativ größer (2 Aquivalente H_2 sind aufzunehmen); somit wird der leckratenbedingte Meßfehler kleiner - bei den geringen verfügbaren Mengen ein nicht zu unterschätzender Vorteil.

178

Die direkten Vorstufen der Wittig- und Horner-Reagentien - synthetisiert wurden das Tributylphosphoniumsalz 181 und das Dimethylphosphonat 182, weil diese Systeme zum Zeitpunkt der Experimente die beste (E)-Selektivität erbrachten - wurden wie folgt aufgebaut (Formelbild 35):

Formelbild 35: Undeca-2,5-diinyl-tri-(n-butyl)-phosphoniumjodid 181 und Undeca-2,5-diinphosphonsäuredimethylester 182 aus 1-Bromoct-2-in 56 (s. S.18)

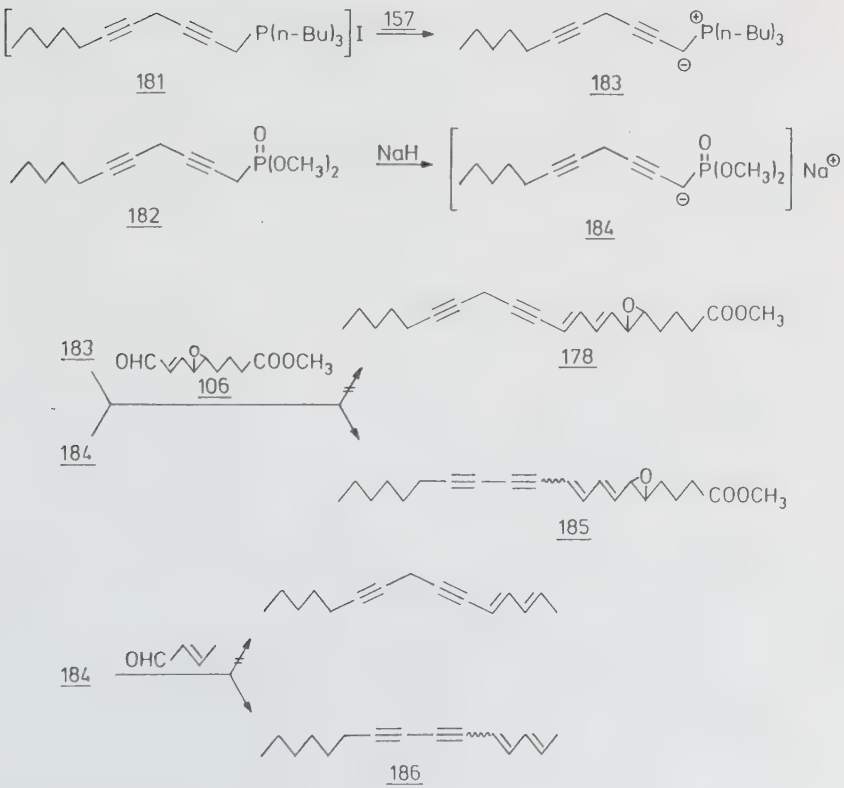


Das bereits in anderem Zusammenhang (S.18) synthetisierte 1-Bromoct-2-in 56 wurde mit 1-Brommagnesio-3-methoxyprop-1-in Cu(I)-katalysiert zum 1-Methoxyundeca-2,5-diin 179 gekuppelt [116]; die Ausbeute ist gut (76 %). Jodierende Etherspaltung mit 83 [55] (s. S.31) lieferte in 68 % Ausbeute 1-Jodundeca-2,5-diin 180. Diese Verbindung neigt bei thermischer Belastung zu Isomerisierungsreaktionen und sollte daher nicht destilliert, sondern allenfalls chromatographisch gereinigt werden. Aus 180 sind das Tributylphosphoniumsalz 181 (als Öl) und das Phosphonat 182 in je 58 % Ausbeute nach den für die entsprechenden Enine beschriebenen Methoden zugänglich. 182 ist ziemlich instabil und zersetzt sich beim Versuch einer Kugelrohrdestillation ebenso wie bei der Chromatographie auf (sogar desaktiviertem) Kieselgel. Die einzige

Möglichkeit einer (partiellen) Reinigung scheint das schonende Abdestillieren des mit entstandenen Methanphosphonsäuredimethylesters 156 (Sdp. 35-40°C/2,5 Torr) zu sein.

Die aus 181 und 182 mit Basen freigesetzten Wittig- bzw. Horner-Reagentien 183 und 184 wurden mit dem Aldehyd 106 (S. 63) und (in einer Modellreaktion) mit Crotonaldehyd umgesetzt.

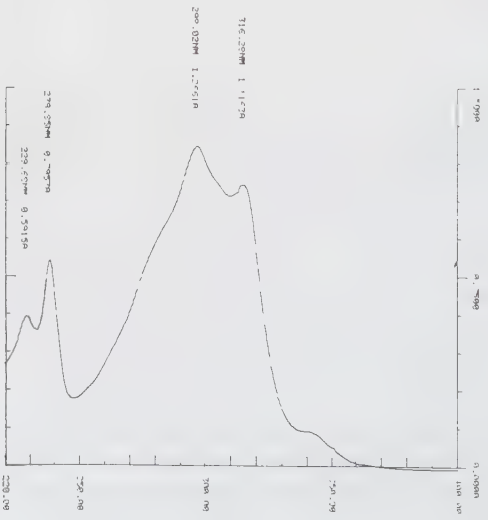
Formelbild 36: Umsetzung von 9-Oxo-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106 mit Undeca-2,5-diinyliden-tributylphosphoran 183 und Undeca-2,5-diinphosphonsäuredimethylester-Natriumsalz 184 sowie von Crotonaldehyd mit 184



Zwar liefert die Reaktion in allen Fällen ein Olefinierungsprodukt, doch fehlt diesen Substanzen im ^{1}H-NMR-Spektrum das typische Multiplett der Methylenunterbrechungsprotonen bei 3,0 ppm, so daß eine Isomerisierung zu den durchkonjugierten Produkten 185 und 186 angenommen werden mußte.

Bestätigt wird diese Annahme im Fall des Modellsystems durch die Integration des ^{1}H-NMR-Spektrums: die beiden bei δ3 fehlenden Protonen tauchen in der Integration des breiten Signals der Alkylkette auf. Da das Signal der terminal-allylischen Methylgruppe bei 1,6 ppm sichtbar ist und auch im IR-spektrum keine Allenbande erscheint, kann man dem Produkt die Struktur 186 zuordnen. Beim Produkt aus 106 und 184 läßt sich die Einheit aus 4 konjugierten Mehrfachbindungen im UV-Spektrum nachweisen (intensive Banden bei 316 und 302 nm, schwächere bei 239 und 230 nm, s. Abbildung 10).

Abbildung 10: UV-Spektrum von 5,6-trans-Epoxyeicosa-7,9-dien-11,13-diinsäuremethylester 186 (Lösungsmittel: CH_3CN)



Ein ähnliches System wurde von Baker et al.[75] für ein bei der Gleason'schen Leukotriensynthese [74] in geringer Menge mit entstandenes konjugiertes Tetraen berichtet. Die Lage der Banden, bedingt durch den auxochromen Effekt der benachbarten Epoxygruppe, und das unverändert gebliebene Signalsystem der Epoxidprotonen im ^{1}H-NMR-Spektrum lassen darauf schließen, daß dem Produkt die Struktur 185 (s. Formelbild 36, S.101) zukommt. Auch hier weist das IR-Spektrum keine Allenbanden auf, die Dreifachbindung scheint vollständig in Konjugation gegangen zu sein.

Erklären läßt sich die Umlagerung aus dem σ-Acceptorcharakter der acetylenischen sp-Kohlenstoffe (vgl. hierzu auch die anomale Reaktion von Triphenylphosphin mit Propargylhalogeniden, S.72f.), durch welchen die von 2 Alkineinheiten flankierte CH_2-Gruppe recht elektronenarm wird und die Acidität der H-Atome soweit steigt, daß sie von Basen ähnlich leicht angegriffen werden wie die zum Phosphor α-ständigen Wasserstoffe. Über carbanionische Zwischenstufen kann dann das Dreifachbindungssystem, ähnlich wie die Propargylphosphonate 153 (S.75) [104], umlagern.

2.2.6. Chromatographische Untersuchung der Didehydroleukotrienester

Die Leukotriene und ihre Derivate sind chemisch sehr empfindliche Substanzen. Daher ist auch ihre chromatographische Trennung schwierig. Insbesondere die Epoxide der A-Reihe, aber auch das Cysteinkonjugat LTE_4 werden von aciden Funktionen im Kieselgel angegriffen und zersetzt.

Vermeiden kann man dies durch Zumischen von Triethylamin zum Eluens, das die Acidität des Kieselgels neutralisiert. Normalerweise sind 0,1 bis 0,3 % Anteil ausreichend, aber bei sehr empfindlichen Systemen muß die zugesetzte Menge manchmal im Prozentbereich liegen [117], oder die Säule wird mit triethylaminreichem Eluens (z.B. Essigester Triethylamin 95/5)

konditioniert [77]. Allerdings sinkt dadurch die Trennleistung - der Effekt der Kieselgelsäule beruht überwiegend auf polaren Wechselwirkungen -, so daß die Chromatographie der Leukotriene ein Balanceakt zwischen gegensätzlichen Forderungen ist.

Die Methode der Chromatographie auf triethylamin-behandelten Säulen bewährt sich gut bei der Flash-chromatographischen Vorreinigung der durch Wittig-Reaktion erhaltenen Didehydro-LTA_4-ester. Bei der Detektion kann man sich die Zersetzlichkeit der Substanzen sogar zunutze machen: Dünnschichtchromatographie mit triethylaminhaltigem Laufmittel auf nicht Et_3N-behandelten Platten läßt die Leukotrienderivate als charakteristisches System dreier Flecke erscheinen: einen mit hohem R_f-Wert (das unzersetzte LTA_4-Derivat), einen langsamer laufenden (vermutlich ein Hydrolyseprodukt vom LTB_4-Typus) und einen Startfleck (von polaren Zersetzungsprodukten).

Eine zweite Methode der Flüssigchromatographie unter nicht aciden Bedingungen ist die reverse phase-Technik. Im RP-Säulenmaterial sind die OH-Gruppen des Kieselgels mit aliphatischen Resten verethert, wodurch sich die Polarität der Säule und die eluotropen Reihen umkehren. Da auf solchen Säulen bei voller Trennleistung gearbeitet werden kann, wurde zunächst versucht, die geometrischen Isomeren des 11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylesters 95 und 158 (s.S.76ff.) mittels reverse phase-HPLC zu trennen.

Grundproblem war hierbei zunächst die Löslichkeit der recht unpolaren Dehydro-LT-Ester: Methanol/Wasser-Gemische mit mehr als 20 % H_2O-Anteil lösen 95/158 nicht; es bildet sich eine für chromatographische Zwecke unbrauchbare Emulsion.

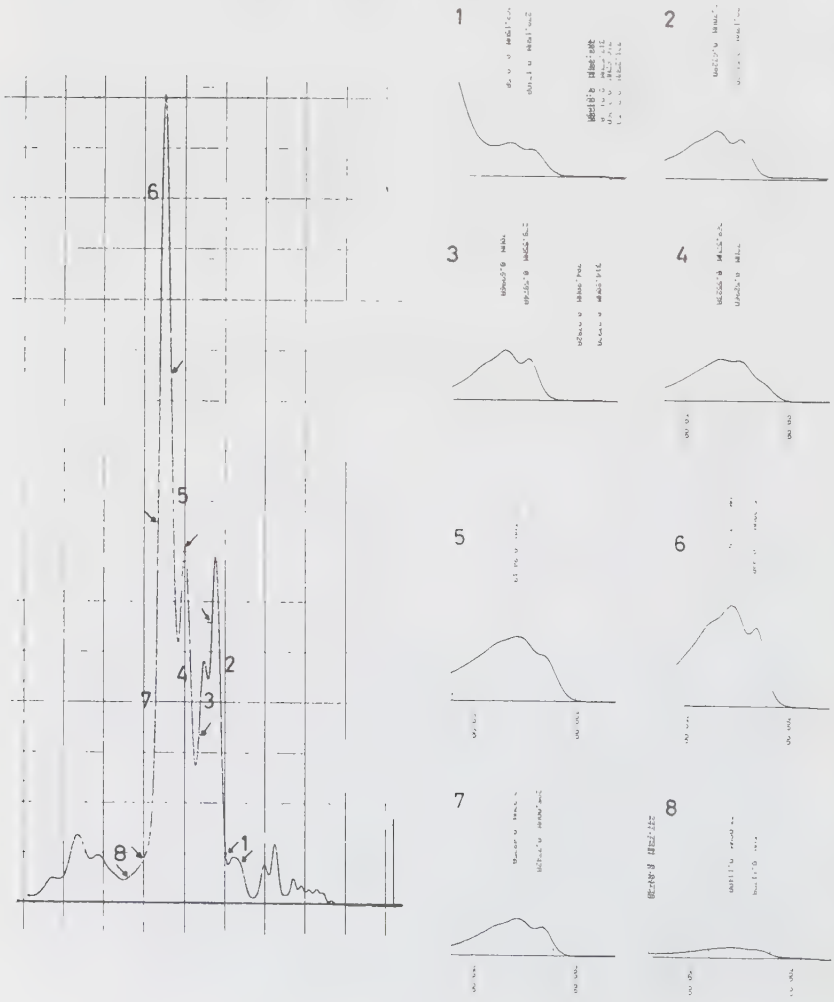
Bei ersten Trennversuchen mit CH_3OH/H_2O 85/15 wurde Material isoliert, dessen UV-Spektrum Maxima bei 278 und 267 nm aufweist; die eingesetzte Substanz absorbiert aber bei 285 und 274 nm. Offenbar war Solvolyse zu LTB_4-artigen Produkten eingetreten. Daraufhin wurde dem Eluens 0,3 % Triethylamin zugemischt, die Resultate änderten sich folgendermaßen:

Wird Leukotrienderivat eingespritzt, das in triethylaminfreiem Methanol/Wasser 85/15 gelöst worden war, erhält man das in Abbildung 11 (umseitig) gezeigte Chromatogramm mit vier eng beisammen liegenden Hauptpeaks. Werden Fraktionen genommen und UV-spektroskopisch untersucht, stellt man fest, daß die beiden vorauslaufenden Substanzen Absorptionsmaxima bei 278 und 267 nm aufweisen; die Zuordnung des dritten Peaks ist unklar (nur 1 Maximum bei 273 nm, Mischfraktion), und der letzte, große Peak gehört zu einer Substanz mit dem typischen Bandenmuster der Didehydro-LTA_4-Ester 95/158 (285 und 274 nm). Chromatographiert man andererseits 95/158-Gemisch, das in triethylaminhaltigem CH_3OH/H_2O aufgenommen wurde, so wird ein Chromatogramm mit einem kleinen Vorpeak und einem großen Signal erhalten; das UV-Spektrum des Eluats (λ=285 und 274 nm) zeigt, daß es sich um intaktes 95/158 handelt.

Offensichtlich wird in neutralem Wasser/Methanol-Gemisch das Epoxid allmählich hydrolytisch gespalten (vgl. S.97),und LTB_4-artige Produkte entstehen. Bei der Chromatographie beschleunigt sich dieser Prozeß, wahrscheinlich weil im RP-Kieselgel noch genug unveretherte (und damit acide) OH-Gruppen vorhanden sind, um das Oxiran quantitativ zu spalten. Indessen konnte auch unter den verbesserten Bedingungen keine Auftrennung der Stereoisomeren erreicht werden.

Daher wurde wieder zur in phase-Technik (LiChrosorb Si60, 10) übergegangen. Die von Baker et al.[75] für LTA_4-Methylester (S,S)-103 (S.48f.) berichtete Trennung konnte nicht nachgearbeitet werden, da sich das Material nicht im beschriebenen Maße in Petrolether/Ether 95/5 löst. Hingegen wurden mit Petrolether/Essigester-Gemischen (85/15 bis 95/5, jeweils + 0,3 % Triethylamin) reproduzierbare Chromatogramme erhalten. Diese zeigen einen großen, unsymmetrischen Peak und einige kleine Aufsetzer im Tailing; der erste dieser kleinen Peaks wurde durch UV-Spektroskopie als in geringer Menge mit entstandenes konjugiertes Trienin (Maxima bei 316 und 302 nm, vgl. Abb.10, S.102) identifiziert - ein ähnliches Produkt wird auch von Baker beschrieben [75].

Abbildung 11: RP-HPLC (μBondapak C-18, 30-50μ ; $MeOH/H_2O/Et_3N$ 85/15/0,1, Detektion: UV, 275 nm) von 11,12-Didehydro-LTA_4-methylester 95/158 (1,1 mg in 100 μl $MeOH/H_2O$ 85/15) und UV-Spektren der Fraktionen 1-8 (s. Markierungspfeile)



Durch „Schneiden" der Peakflanken kann das (E)9-Isomer angereichert (95:158-Verhältnis, aus Integration der Olefin-Peaks im ^{1}H-NMR-Spektrum 75:25 statt vorher 65:35) und in Mengen von einigen Milligramm isoliert werden; eine quantitative Abtrennung des (Z)9-Isomeren 158 gelingt jedoch nicht.

Didehydro-LTE$_4$-Dimethylester ist offensichtlich noch empfindlicher als das LTA$_4$-Derivat, denn unter ähnlichen Bedingungen (Essigester/Methanol 80/20 + 0,3 % Et_3N auf LiChrosorb Si60, 10 µ) wurde aus einem recht guten Rohprodukt eine Substanz mit einem erheblich komplexeren ^{1}H-NMR-Spektrum isoliert. Eine Trennung der 4 Isomeren (vgl. S.98) war bei dieder nur auf die Abtrennung von Nebenprodukten ausgerichteten Chromatographie ohnehin nicht zu erwarten.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die chromatographische Aufarbeitung der Leukotrienderivate 95/158 (s. S.76ff.) und 174-177 von erheblichen Stabilitäts- und Löslichkeitsproblemen begleitet ist und die Optimierung den Rahmen einer präparativ ausgerichteten Doktorarbeit sprengt. Letztendlich verliert dieses Trennproblem aber vor allem dadurch an Gewicht, daß über das Tricyclohexylphosphonium-Ylid eine stereoselektive Synthese von 95 gelang (s. S.84).

2.3. Darstellung von racemischem LTA$_4$-Methylester 103

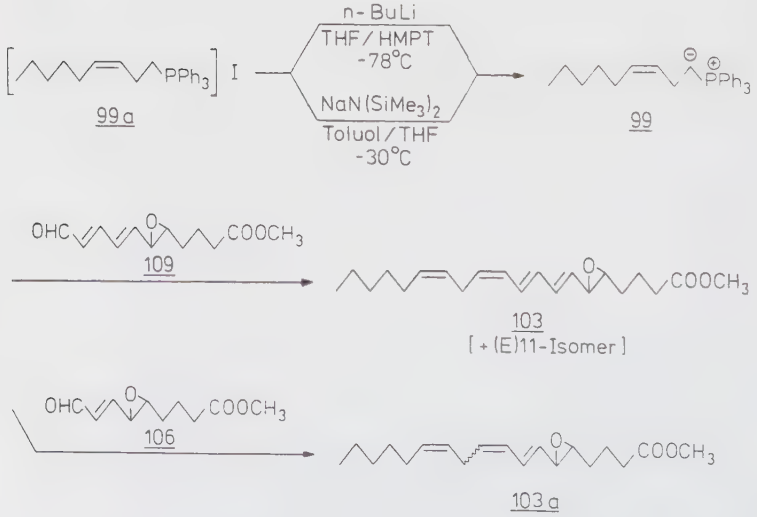
Ausgehend vom Phosphoniumsalz 99a [118] wurde nach zwei Methoden (±)-Leukotrien A$_4$-Methylester 103 synthetisiert (Formelbild 37, umseitig).

Sowohl das mittels Butyllithium [78] als auch das mit Natriumbis(trimethylsilyl)-amid 157 aus 99a erzeugte Ylid 99 reagierte mit dem Aldehyd 109 (~ 3:1-Gemisch mit 106, s. S.63) zum LTA$_4$-Methylester 103. Die erstgenannte Methode erbrachte eine klar bessere Ausbeute (68 % ggü. 29%) und weniger Nebenprodukte. Die Reaktion liefert, wie das Verhältnis der Methylenunterbrechnungssignale im ^{13}C-NMR-Spektrum zeigt, in beiden Fällen bevorzugt (Z)-Produkt. Dies ist im ersteren Fall ein überraschendes Ergebnis, da man mit Lithium als Gegenion der Base und dem polaren Solvens THF/HMPT eigentlich

eine Erhöhung der (E)-Selektivisät erwarten sollte. Wahrscheinlich wird das Lithiumion so stark vom HMPT komplexiert, daß es nicht mehr für die Stabilisierung des intermediären Betains 23 (S.9 und 78) zur Verfügung steht (vgl. Darstellung von 95 aus 119, S.78).

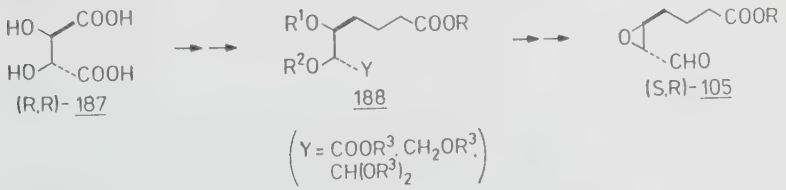
Die Spektren des Produkts werden dadurch kompliziert, daß auch 106 mit 99 reagiert, wobei das kürzere Vinyloge 103a entsteht. Erwähnenswert ist, daß mit der BuLi-Methode racemischer LTA_4-Methylester 103 erstmals kristallin (Smp. 27-29°C) erhalten werden konnte.

Formelbild 37: Leukotrien A_4-Methylester 103 aus Non-(Z)3-inyliden-triphenylphosphoran 99 und 11-Oxo-5,6-trans-epoxyundeca-(E)t,(E)9-diensäure-methylester 109



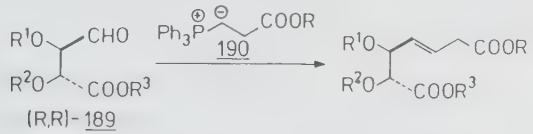
2.4. Versuche zur Darstellung von 7-Oxo-5(S),6(R)-5,6-epoxy-heptansäuremethylester (S,R)-105 aus L-Weinsäure

Neben dem stereoselektiven Aufbau des (racemischen) Leukotrien-systems, durch Wittig-Reaktion, der im Vordergrund dieser Arbeit stand, wurden auch Vorversuche zum Aufbau des chiralen Aldehyds (S,R)-105 (s. S.63) aus L-Weinsäure (R,R)-187 - einer der preisgünstigsten optisch rein erhältlichen Substanzen - durchgeführt. Im Zentrum stand dabei die Frage, ob sich aus (R,R)-187 ein C_7-Baustein des Typs 188 darstellen läßt:

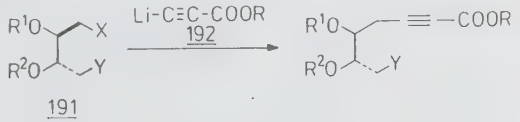


Vier Konzepte wurden erprobt:

1) Wittig-Reaktion eines Weinsäure-Halbaldehyds (R,R)-189 mit einem β-Carboxy-Ylid 190:

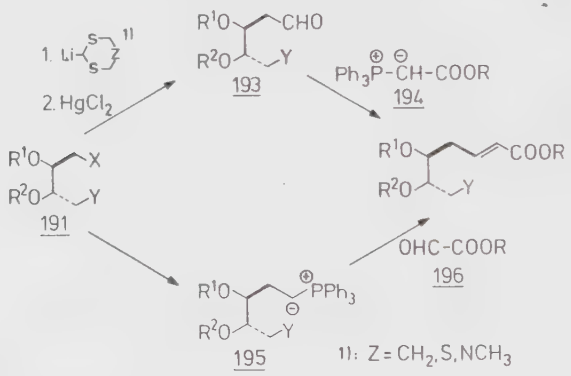


2) Reduktion der Weinsäure zu einem L-Threit-Derivat 191 und Umsetzung mit Lithiumpropiolsäureester 192:



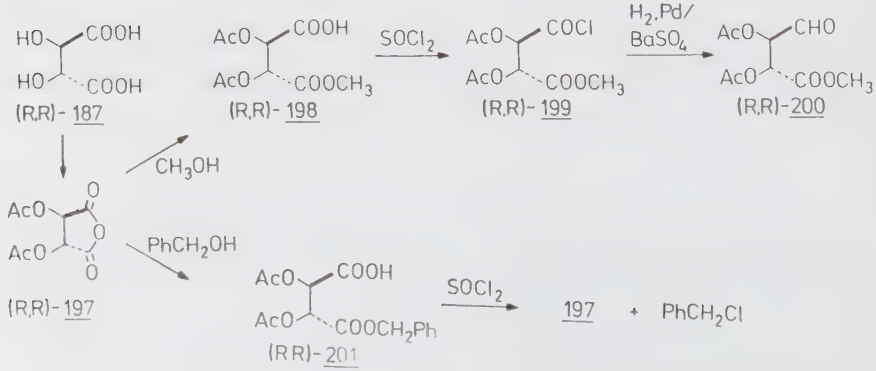
3) und 4) Zweistufige Kettenverlängerung, entweder durch nucleophile Acylierung von 191 mit einem 2-Lithio-1,3-dithian, Thioacetalspaltung zu 193 und dessen Wittig-Reaktion

mit 194 oder „invers" über ein Ylid 195 und Wittig-Carbonyl-olefinierung mit Glyoxylsäureester 196:



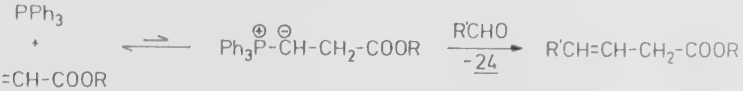
Als Modellsystem für die unter 1) beschriebene Umsetzung wurde der aus L-Weinsäure (R,R)-187 in 4 Stufen (Formelbild 38) gut zugängliche Diacetylthreuronsäuremethylester (R,R)-200 [119] dargestellt. Der entsprechende Benzylester - aufgrund seiner hydrogenolytisch spaltbaren Estergruppe die interessantere Verbindung - ist nicht analog darstellbar; bei der Umsetzung des Halbesters (R,R)-201 mit $SOCl_2$ wird das Ausgangsanhydrid (R,R)-197 und Benzylchlorid erhalten.

Formelbild 38: Darstellung von 2(R),3(R)-2,3-Diacetylthreuronsäuremethylester (R,R)-200 aus L-Weinsäure (R,R)-187

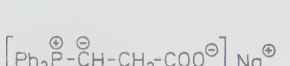


Die Umsetzung von (R,R)-200 mit Yliden des Typs 190 liefert kein Carbonylolefinierungsprodukt.

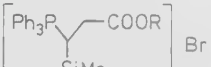
Es war bekannt, daß β-Carboxyylide 190 problematische Wittigreagentien sind, da sie zu einer Eliminierung vom Hoffmann-Typ neigen, unter Bildung von Triphenylphosphin und einem Acrylsäurederivat. Andrerseits ist dies eine Gleichgewichtsreaktion, und Wittig-Reaktionen mit solchen Yliden sind bekannt [120], wenngleich die Ausbeuten mäßig sind (20-40 %).



Die benötigten β-Carboxy-Ylide wurden auf verschiedene Weise erzeugt: 190 (R = CH_3, C_2H_5) und 202 aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen, erstere auch in situ aus Triphenylphosphin/Acrylsäureester 1:1 sowie durch Desilylierung der erstmals hergestellten Phosphoniumsalze 203 und 204.



202



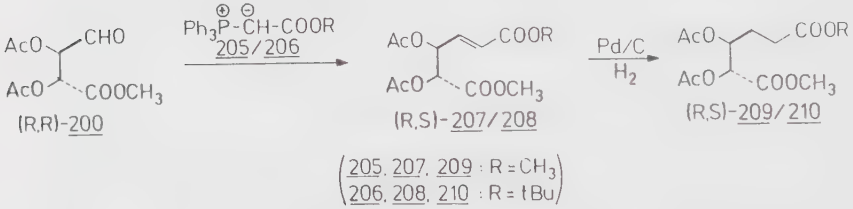
203, R=CH_3
204, R=C_2H_5

Die einzigen definierten Produkte der Reaktion mit (R,R)-200 waren in allen Fällen Triphenylphosphin und das Acrylsäurederivat. Auch Versuche zur Gleichgewichtsverschiebung durch Zugabe eines Überschusses an PPh_3 oder Acrylester brachten kein anderes Ergebnis.

Dies warf die Frage auf, ob das Versagen der Wittig-Reaktion allein dem Ylid anzulasten ist. Daher wurde der Aldehyd (R,R)-200 mit den um eine Methyleneinheit kürzeren, stabilisierten Yliden 205 und 206 umgesetzt. Die Wittig-Reaktion gelingt glatt und liefert die Olefine (R,S)-207 und (R,S)-208; das (E/Z)-Verhältnis ist nicht ermittelbar, da die Protonen an C-3, C-4 und C-5 ein Multiplett höherer Ordnung

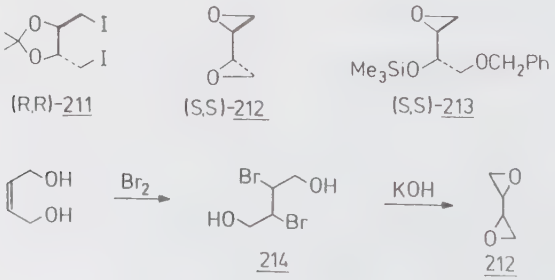
bilden. Durch Hydrierung über Palladium/Aktivkohle entstehen daraus die 2,3-Diacetoxyadipinsäureester (R,S)-209/210, die als Bausteine für „Norleukotriene" (mit nur 2 CH_2-Gruppen zwischen Ester- und Oxyfunktion, Kettenlänge C_{19}) von Interesse sind.

Formelbild 39: 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyadipinsäuremethylester (R,S)-209 und -tert.Butylester (R,S)-210 aus 2(R),3(R)-Diacetylthreuronsäuremethylester (R,R)-200

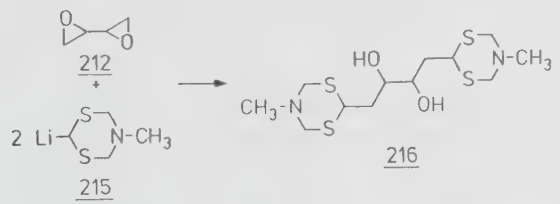


Später zeigte sich, daß (R,R)-200 nicht nur mit 190 und 202, sondern auch mit anderen instabilen Yliden keine Wittig-Reaktion eingeht [121].

Die Konzepte 2) und 3) wurden mit den nach Literaturmethoden aus L-Weinsäure dargestellten Threitderivaten (R,R)-211 [122], (S,S)-212 [123] und (S,S)-213 [124] erprobt. 212 wurde auch, wie unten skizziert, als Racemat hergestellt und eingesetzt, um nicht das reine Enantiomer in Vorversuchen opfern zu müssen [125].



Bei den Umsetzungen dieser Substanzen mit Lithiumpropiolsäureethylester 192 (R = C_2H_5) [126], im Falle von 212 auch mit Dilithiumpropiolat Li-C≡C-COOLi, und 2-Lithio-1,3-dithian bzw.-1,3,5-trithian [127] wurden jedoch keine definierten Produkte erhalten. Lediglich bei der Reaktion von 212 mit 2-Lithio-N-methyl-1,3,5-dithiazidin 215 [128] in äquimolaren Mengen läßt sich über das Massenspektrum ein Produkt charakterisieren, allerdings handelt es sich um das 1:2-Addukt 216 (M^+: m/e 356, Isotopencluster 357 (16 % von M^+), 358 (17 % von M^+) = $C_{12}H_{24}O_2S_4$):

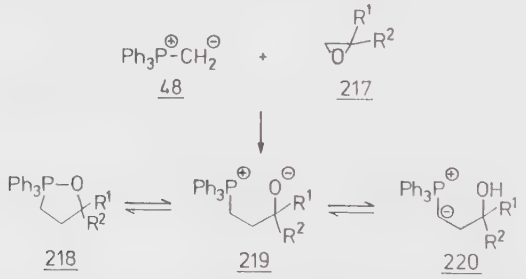


Die Versuche zu Konzept 4) führten in die interessante, aber bislang wenig beachtete Substanzklasse der 1,2-Oxaphospholane. Synthese und Umsetzungen dieser Stoffe sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

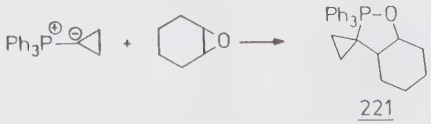
2.5. 1,2-Oxaphospholane: neue Bausteine für die Leukotriensynthese ?

Da die Synthese eines C_7-Bausteins aus Weinsäure nach den Konzepten 1)-3) nicht gelang, wurde nach Wegen gesucht, Plan 4) zu realisieren (C_5-Ylid + C_2-Aldehydester). Als besonders günstige Ausgangssubstanzen erscheinen epoxidische Threitderivate wie 212 und 213, da bei der Ringöffnung die sehr variable und stereochemisch - z.B. im Sinne einer Chiralitätsinversion mit dem Mitsunobu-Reagens Diethylazodicarboxylat/Triphenylphosphin [129] - manipulierbare Alkoholatfunktion entsteht. Dies würde die Umsetzung eines Oxirans mit Methylentriphenylphosphoran 48 (s. S.17f.) erfordern.

Eine Literaturrecherche [130)-134)] ergab, daß die Reaktion bekannt ist und daß regioselektiv die terminale CH_2-Gruppe endständiger Epoxide 217 angegriffen wird. Die entstehenden Verbindungen liegen als Gleichgewichtsgemische aus einem Heterocyclus 218 mit fünfbindigem Phosphor, dem Zwitterion 219 und einem -Hydroxy-Ylid 220 vor; die Zusammensetzung ist stark von der Lösungsmittelpolarität abhängig, in unpolaren Solventien dominiert die Form 218.



Berichtet wurde die Darstellung des Grundkörpers 2,2,2-Triphenyloxaphospholan ($R^1 = R^2 = H$) [130)], des Phenyl- ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$) [131)] und Dimethylderivats ($R^1 = R^2 = CH_3$) [132)] sowie von Verbindungen mit anellierten oder verbrückten Ringen, die sich von -Halogenalkyl-1,2-epoxiden 217 ($R^1 = H$, $R^2 = (CH_2)_nX$ mit X = Cl, Br) ableiten [133)] und dem aus Cyclopropylidentriphenylphosphoran und Cyclohexenoxid dargestellten spirocyclischen Derivat 221 [134)].



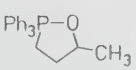
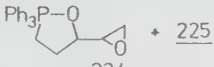
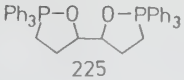
Da im Gleichgewichtsgemisch auch Ylid 220 vorliegt, können die Substanzen als Wittig-Reagentien eingesetzt werden [130)]. Insgesamt ist diese Stoffklasse trotz ihres nicht unerheblichen synthetischen Potentials bislang wenig beachtet worden.

Daher wurden einige grundsätzliche Versuche mit dem aus Propylenoxid 222 abgeleiteten Oxaphospholan 223 ($R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) unternommen und das Ausgangsylid 48 mit dem für die Synthese von Leukotrienbausteinen interessanten Epoxid 212 (s. S.112) umgesetzt.

2.5.1. Synthese und spektroskopische Charakterisierung

Die Oxaphospholane des Typs 218 werden aus Epoxiden und Methylentriphenylphosphoran 48 durch mehrtägiges Rühren in absolutem Äther bei RT dargestellt. Sie fallen kristallin aus und können aus Toluol oder Hexan umkristallisiert werden. Eine Übersicht gibt Tabelle 7 .

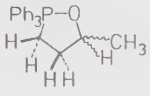
Tabelle 7: 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholane aus Epoxiden und Methylentriphenylphosphoran 48

Epoxid	Molverhältnis Epoxid:48	Oxaphospholan	Smp (°C)	Ausbeute (%)
222	1 : 1	 223	121 - 122	89
212	1 : 1	 224 + 225	170 - 174 (Z.)	(1)
212	1 : 2	 225	221-223 (Z.)	62

(1) laut ^{31}P-NMR Gemisch aus ca. 55 % 224 und 45 % 225

Die Charakterisierung der Substanzen 223-225 stützt sich vor allem auf die Massen- und ^{31}P-NMR-Spektroskopie, da die IR-Spektren wenig Aussagekraft haben und die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren schwierig zu interpretieren sind:

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 223 ist sehr komplex, denn die Ringprotonen koppeln untereinander und mit dem Phosphor, und H-3 und H-4 sind wegen des chiralen Zentrums an C-5 diastereotop. Zuordnen läßt sich H-5, das von den 5 Nachbarprotonen und dem Phosphor zu einem Septett aufgespalten wird ($J_{45} = J_{56} = J_{PH}$), und das Dublett der Methylgruppe.

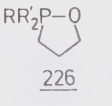


223

Die ^{1}H-NMR-Spektren von 224 und 225 sind so komplex, daß sie keine Strukturhinweise liefern.

Im ^{13}C-NMR-Spektrum von 223 überrascht das Fehlen eines Dubletts von C-3, dafür tritt zusätzlich zu dem C-5 zuzuordnenden Signal bei 64 ppm (Dublett, $J_{PC} = 5$ Hz) noch eines bei 77 ppm auf.

Die einzige plausible Erklärung hierfür ist konfigurative Instabilität, wie sie von Schmidbaur und Roll in ähnlichen Systemen des Typs 226 beobachtet wurde [135].

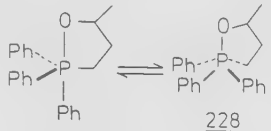


226

R=R'=CH_3
R=R'=C_2H_5
R=CH_3, R'_2=$-(CH_2)_4-$
R=CH_3, R'_2=$-(CH_2)_5-$

226 (R = R' = CH_3) liefert bei RT im ^{1}H-NMR ein gemitteltes Signal für die Methylgruppen; offenbar fluktuiert die Struktur zwischen einer trigonal bipyramidalen und einer quadratisch pyramidalen Anordnung, denn bei tiefer Temperatur wird eine Aufspaltung dieser Signale zu zwei Dubletts mit deutlich verschiedener Kopplungskonstante beobachtet, entsprechend 2 äquatorial und einer apikal stehenden Methylgruppe. Im Grundzustand ist die Verbindung also trigonal bipyramidal gebaut.

Verhält sich 223 ähnlich, liegt es bei Raumtemperatur als Gleichgewichtsgemisch aus den Formen 227 und 228 vor, und das Signal bei δ77 entspräche C-5 in 228, während das Signal von C-3 durch Koaleszenz sehr breit und deshalb nicht lokalisierbar ist.



227 228

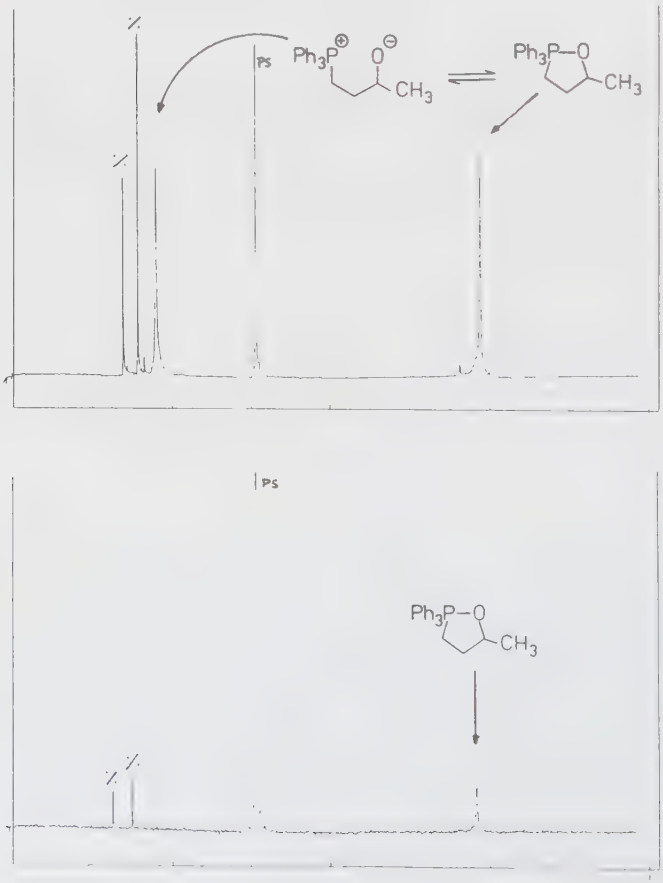
Wird das Spektrum in C_6D_6 aufgenommen [136], erscheint C-3 als Dublett mit J_{PC}= 100 Hz, einer typischen Kopplung für äquatorial α-ständige Kohlenstoffe [135]. Das Gleichgewicht liegt unter diesen Bedingungen offenbar stark auf der Seite von 227, denn ein Signal, das C-3 in 228 entspricht, ist nicht aufzufinden.

Der Sauerstoff steht mit großer Wahrscheinlichkeit apikal: Die Kopplung von C-5 mit dem Phosphor (5 Hz) liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den Schmidbaur'schen Verbindungen 226. Bei der Ringöffnung mit Elektrophilen (s. Abschnitt 2.5.2.1., vgl Lit.[134]) muß er als austretender Substituent gemäß den Westheimer-Regeln [17] diese Position auch innehaben.

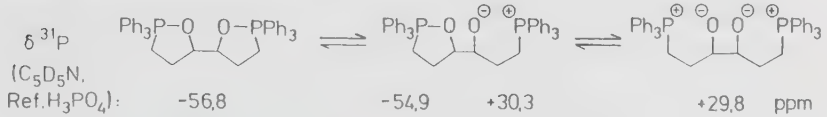
Den Beweis für die Struktur der Verbindungen erbringt die ^{31}P-Kernresonanz. In unpolaren Solventien ($CDCl_3$, C_6D_6) erscheint ein Signal im Bereich -50 bis -60 ppm, entsprechend dem fünfbindigen Phosphor der Heterocyclen vom Typ 218; mißt man die Spektren in DMSO-d^6 oder Pyridin-d^5, treten zusätzlich zu den Signalen rechts von H_3PO_4 auch Peaks bei +20 bis +30 ppm auf, einer typischen Lage für vierbindigen Phosphor in Phosphoniumsalzen, die der offenkettigen Form 219 entsprechen. In diesen Lösungsmitteln sind die Signale verbreitert, ein Hinweis auf das Vorliegen eines Gleichgewichts der Formen 218 und 219. Der Anteil an Ylidform ist so gering, daß

kein dementsprechender Peak zu sehen ist. Nachstehend sind die ^{31}P-NMR-Spektren von 223 in DMSO-d^6 und $CDCl_3$ abgebildet. Die beiden scharfen Signale ganz links stammen von Verunreinigungen, wahrscheinlich Phosphinoxiden.

Abbildung 12: ^{31}P-NMR-Spektren von 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 in DMSO-d^6 (oben) und $CDCl_3$ (unten). (PS): Phosphorsäure, (%): Verunreinigung

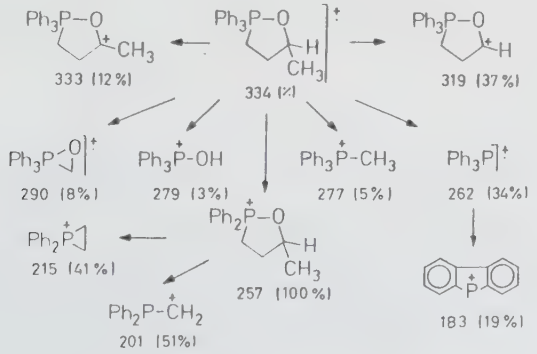


Das ^{31}P-NMR-Spektrum des aus 212 und 43 (Tabelle 7, S. 115) erhaltenen Produkts zeigt, daß ein Gemisch aus zwei Oxaphospholanen entstanden ist, denn es erscheinen zwei Signale bei δ-54,8 und -57,5. Das Produkt des 1:2-Ansatzes weist nur den Peak bei δ-57,5 auf, der demnach 225 zuzuordnen ist. In Pyridin-d^5 treten auch hier neue Signale bei δ+30, entsprechend den offenkettigen Formen beider Substanzen, auf, sowie ein drittes Signal im P^V-Bereich. Erklärbar wäre das Auftreten dieses und eines weiteren kleinen Peaks bei +30 ppm durch die Anwesenheit einer Form von 225, in der nur einer der beiden Ringe geöffnet ist:

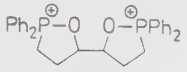


Weitere Strukturbeweise liefert die Massenspektroskopie. Typische Fragmente sind vor allem das Kation des unsubstituierten Rings (m/e 319) sowie die durch Abspaltung eines Phenylradikals entstehenden Ionen M^+-77. Nachstehend ist das Massenspektrum von 223 interpretiert.

Formelbild 40: Wichtige Ionen im Massenspektrum von 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223



Im Massenspektrum von 224 (erhalten durch Spektroskopie des Gemisches mit 225 (vgl. S.115) bei 60°C) treten als charakteristische Peaks m/e 319 (unsubstituierter Ring, ein Indiz für die epoxid-substituierte Fünfringstruktur) und 285 (M^+- C_6H_5)auf; das Spektrum von 225 (bei 160°C gemessen) wird von Peaks bei m/e 571 (M^+- C_6H_5), 319 (einzelner Fünfring) und 242 (M^+- 2 C_6H_5,doppelt geladen, Struktur 229) beherrscht:



229

Somit bestätigt das Massenspektrum bei allen drei Substanzen die postulierte Struktur.

2.5.2. Umsetzungen mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223

2.5.2.1. Ringöffnung mit Elektrophilen

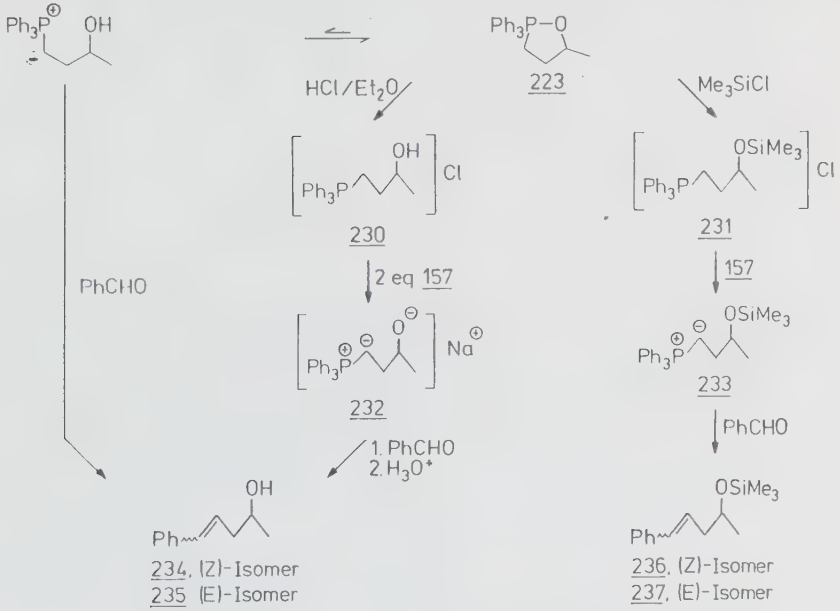
Wie in Lit.[134] beschrieben, wurde 223 (s. S.115) mit Chlorwasserstoff in Äther zum γ-Hydroxyphosphoniumsalz 230 umgesetzt; weiterhin wurde erstmals ein Oxaphospholan - 223 - mit Chlortrimethylsilan zum analogen Trimethylsilylether-Phosphoniumsalz 231 umgewandelt. Die beiden Salze (s.Formelbild 41) sind farblose, in polaren Solventien und Halogenmethanen lösliche Feststoffe; 230 schmilzt unzersetzt, 231 unter Zersetzung und Gasentwicklung (vermutlich Me_3SiCl-Abspaltung).

2.5.2.2. Wittig-Reaktionen mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 und seinen Folgeprodukten

Hands und Mercer [130] berichten, daß 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholan (s. S.114) aus der zu einem sehr geringen Anteil im Gleichgewichtsgemisch vorliegenden Ylidform heraus zu Wittig-Reaktionen befähigt ist. Die Carbonylolefinierung mit dem zu 218 korrespondierenden Ylid-Anion wurde als

(E)-selektiv beschrieben [137], O-silylgeschützte Ylide sollen (Z)-Alkene liefern [132]. Mit 223 bzw. den zu 230 und 231 korrespondierenden Wittig-Reagentien 232 und 233 wurde versucht, diese Befunde nachzuvollziehen (Formelbild 41). Als Carbonylverbindung wurde Benzaldehyd gewählt.

Formelbild 41: 4-Hydroxy- bzw. 4-Trimethylsilyloxy-1-phenyl-pent-1-ene 234-237 aus 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223, 3-Oxidobutyliden-triphenylphosphoran-Natriumsalz 232 und 3-Trimethylsilyloxy-butyliden-triphenylphosphoran 233 durch Wittig-Reaktion mit Benzaldehyd

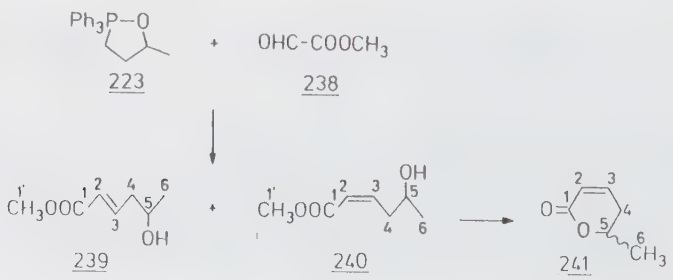


Die direkte Wittig-Reaktion von 223 mit Benzaldehyd - sie muß, wie bei stabilisierten Yliden, bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden - liefert in 15 % Ausbeute (vermutlich wäre eine längere Reaktionszeit nötig gewesen) ein 2:1-Gemisch der Homoallylalkohole 234 und 235, das auf dem Umweg

über das Salz 230 hergestellte Ylid-Anion 232 in gar nur 4 % Ausbeute als 55:45-Mischung, also überraschend wenig stereoselektiv. Der Weg über den Silylether hingegen ist vielversprechend: aus 233 und Benzaldehyd entsteht in 41 % (unoptimierter) Ausbeute das 1-Phenyl-4-trimethylsilyloxy-pent-1-en. Die Reaktion ist hochgradig (Z)-selektiv; man erhält laut GC 93 % (Z)-Alken 236 und nur 7 % der (E)-Form 237, ein für eine Wittig-Reaktion mit Benzaldehyd ungewöhnlich großer (Z)-Überschuß (vgl. S.23f.).

Auch mit dem für die Synthese von 105 (s. S.63) als Aldehydkomponente interessanten (s. nächster Abschnitt) Glyoxylsäuremethylester 238 [138] wurde 223 umgesetzt (Formelbild 42). 238 polymerisiert extrem leicht, kann aber durch Destillation über einer Spur Toluolsulfonsäure wieder monomerisiert werden. Auch in diesem Fall gelang eine Wittig-Reaktion, wenngleich in mäßiger Ausbeute (18 %). Das Gaschromatogramm zeigt drei Produkte, die durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie als (Z)- und (E)-5-Hydroxyhex-2-ensäuremethylester 239 und 240 sowie als das aus der (Z)-Form durch Methanolabspaltung hervorgegangene Lacton 241. Letzteres ist das Racemat des in der Vogelbeere als reines (S)-Enantiomer vorkommenden Naturstoffs Parasorbinsäure [139]. Mit optisch reinem (S)-Propylenoxid als Ausgangssubstanz wäre eine stereoselektive Synthese möglich, am besten über das Silylderivat 231.

Formelbild 42: Umsetzung von 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 mit Glyoxylsäuremethylester 238

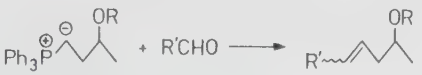


In der nachstehenden Tabelle 8 sind die ^{13}C-NMR-Signale des Produktgemischs zugeordnet. Aus den Intensitäten berechnet sich ein Mengenverhältnis 239:240:241 von 5:3:2, das sich mit dem GC-Resultat deckt. Tabelle 9 faßt die Resultate der Wittig-Reaktionen mit 223 und seinen Folgeprodukten zusammen.

Tabelle 8: Zuordnung der ^{13}C-NMR-Signale zu den Verbindungen 239-241 (Bezifferung der C-Atome s. Formelbild 42) (δ-Werte in ppm, Referenz TMS)

Subst. \ C-Atom	1	2	3	4	5	6	1'
239 (E)	166,8	123,2	145,5	41,8	66,6	23,2	51,5
240 (Z)	167,2	121,2	146,4	38,7	67,3	23,4	51,2
241 (Lacton)	166,8	121,2	145,1	31,0	74,4	20,7	—

Tabelle 9: Wittig-Reaktionen mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 und seinen Folgeprodukten



Ylid	R	R'	Sdp.(°C,Torr,KR)	Ausbeute(%)	% Z	% E
223	H	Ph	68-73/0,05	15	65	35
232	e^{-} (1)	Ph	68-73/0,05	4	55	45
233	$SiMe_3$	Ph	72-75/0,03	41	93	7
223	H	CH_3OOC	(2)	18	30 (3)	50

(1): im Produkt nach wäßrig-saurer Aufarbeitung: R = H

(2) nur chromatographisch aufgearbeitet

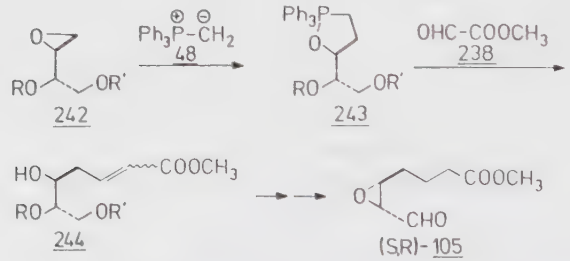
(3) + 20% Lacton 241

2.5.3. Mögliche Einsatzgebiete von 1,2-Oxaphospholanen in der Leukotriensynthese

Verbindungen des Typs 218 (s. S.114) können in dreifacher Weise in der Leukotriensynthese nützlich sein:

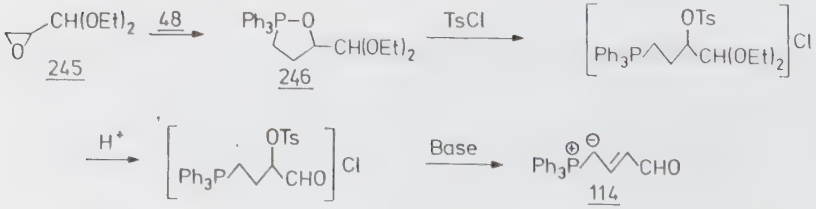
1) Die Umsetzung eines von L-Threit abgeleiteten Epoxids 242 (vgl. S.112) mit dem Ylid 48 zum Oxaphospholan 243 (Formelbild 43) und dessen Reaktion mit Glyoxylsäuremethylester 238 (evtl. über das Trimethylsilylderivat von 242, vgl. S.120f.) ergäbe einen C_7-Baustein des Typs 244. Hydrierung, Inversion eines der beiden optisch aktiven Zentren, Epoxid-Ringschluß unter erneuter Inversion und Oxidation der primären Alkoholfunktion würden zu (S,R)-105 (s. S.50ff.) führen.

Formelbild 43: Synthesevorschlag für 7-Oxo-5(S),6(R)-epoxyheptansäuremethylester (S,R)-105 aus dem 5-substituierten 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholan 243



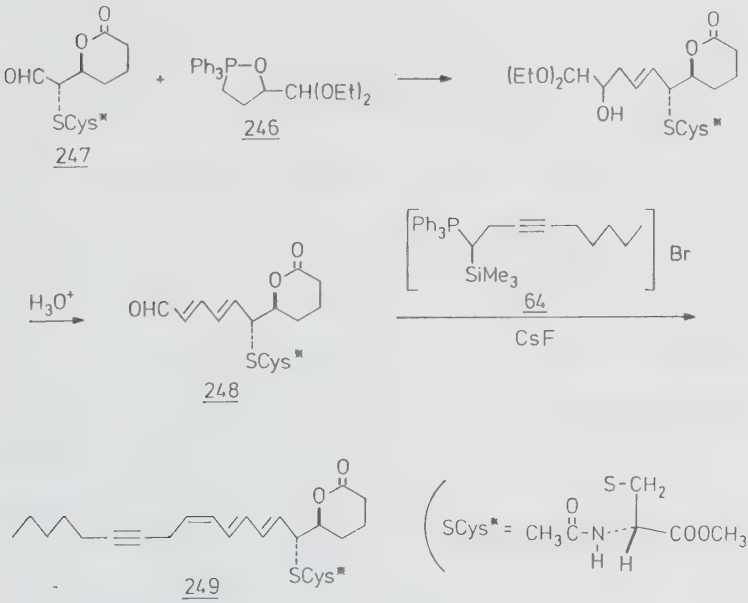
2) Das aus 48 und Glycidaldehyd-Diethylacetal 245 aufgebaute Oxaphospholan 246 (Formelbild 44) sollte über die Reaktionsfolge Tosylierung, Acetalspaltung und Eliminierung einen neuen Zugang zum Phosphorylid 114 eröffnen (vgl. S.52 und 67)

Formelbild 44: Synthesevorschlag für 3-Formylallyliden-triphenylphosphoran 114 über 2,2,2-Triphenyl-5-diethoxymethyl-1,2-oxaphospholan 246



3) Durch Umsetzung von 246 mit einem cysteinkonjugierten C_7-Baustein wie 247, Acetalspaltung und Dehydratisierung, die angesichts der sich ausbildenden Konjugation relativ leicht ablaufen sollte, wäre der Baustein 248 zugänglich, dessen in-situ-Wittig-Reaktion mit 64 (s. S.191. und 68f.) und CsF das Didehydro-LTE_4-Lacton 249 ergäbe (Formelbild 45).

Formelbild 45: Synthesevorschlag für das 14,15-Didehydroleukotrien E_4-Lacton 249 über 2,2,2-Triphenyl-5-diethoxymethyl-1,2-oxaphospholan 246



In Anbetracht des Umfangs dieser Thematik sowie, weil der stereoselektive Aufbau von 11,12-Didehydroleukotrienen Vorrang erhielt, wurden die Umsetzungen mit Oxaphospholanen aus dieser Arbeit ausgegliedert; sie werden in einer separaten Diplomarbeit untersucht.

D. Experimenteller Teil

1. Allgemeiner Teil

1.1. Vorbemerkungen

Die im folgenden beschriebenen Umsetzungen wurden im allgemeinen unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff, unter Stickstoff oder Argon (über KOH getrocknet) durchgeführt; die Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren absolutiert,

Schmelzpunkte wurden in einer Kapillare im Kupferblock bestimmt; sie sind - wie auch die Siedepunkte - unkorrigiert. Der Zusatz (KR) bei Siedetemperaturen bedeutet: der angegebene Wert ist die Temperatur des Luftbades bei Kugelrohrdestillationen.

Für die Analytik der Verbindungen wurden folgende Geräte verwendet:

IR-Spektren: Spektrometer Beckman Acculab 1, 3 und 8. Flüssigkeiten wurden als Film zwischen NaCl-Platten vermessen, Feststoffe als KBr-Preßlinge. $\tilde{\nu}$-Werte in cm^{-1}.

UV-Spektren: Computing Spectrophotometer Beckman DU-8.

^{1}H-NMR-Spektren: Spektrometer Jeol JNM-PMX 60 und C60-HL (60 MHz), PS 100 (100 MHz) und JNM-GX 400 (400 MHz). Auf den letztgenannten beiden Geräten gemessene Spektren sind durch den Zusatz 100 bzw. 400 gekennzeichnet.

^{13}C- und ^{31}P-NMR-Spektren: Spektrometer Jeol PS 100 und JNM-GX 400.

Lösungsmittel bei allen NMR-Spektren, falls nicht anders angegeben, $CDCl_3$; Verschiebungen in ppm (δ-Skala), Referenz Tetramethylsilan (^{1}H, ^{13}C, intern) bzw. Phosphorsäure (^{31}P, extern). Die Bezifferung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome entspricht der Nomenklatur der Verbindung. Abkürzungen für Multiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q= Quartett, qi = Quintett, sx = Sextett, sp = Septett, m = Multiplett, mc = zentriertes Multiplett, br = breites Signal,

Massenspektren: Spektrometer Varian Mat CH-4B (EFO-4B-Quelle, 70 eV, Direkteinlaß.

Elementaranalysen: Verbrennungsautomaten der Fa. Heraeus. Die z.T. stärker als nach den Spektren erwartet abweichenden Meßwerte sind auf die z.T. hohe Labilität der Substanzen sowie auf Umstellungsprobleme vom alten auf das neue Gerät zurückzuführen.

Gaschromatogramme: Gaschromatograph Packard 427, gepackte Säule OV-17 auf Diatoport S (1,8 m x 3 mm), FID,kein Split und Perkin Elmer Sigma 1 + Analyzer, Kapillarsäule SE-54 fused silica (50 m x 0,25 mm), FID, Split 1:100.

GC-MS-Kopplung: Finnigan 9500 + Datensystem 6000, Kapillarsäule SP-2340.

HPLC: Chromatographiesystem Waters DeltaPrep 3000, Säulen Chrompak LiChrosorb Si 60, 10μ,(25 cm x 4,6 mm) und Waters μBondapak C18, 10μ,(15 cm x 19 mm) sowie Kartuschen (radial komprimierbar) Kieselgel 60 und C18 (3o cm x 57 mm) der Fa. Waters.

Abkürzungen im Zusammenhang mit Chromatographie: PE = Petrolether, EE = Essigester. Ein hochgestelltes Pluszeichen hinter dem Mischungsverhältnis bedeutet, daß dem Eluensgemisch 0,3 % Triethylamin zugesetzt wurden.

Optische Drehwerte: Halbschattenpolarimeter nach F. Lippich der Fa. Schmidt + Haensch.

Brechungsindices: Refraktometer der Fa. Carl Zeiss.

Allgemein verwendete Abkürzungen: KG = Kieselgel, KR = Kugelrohr, ÖV = Ölpumpenvakuum, RT = Raumtemperatur, RV = Rotationsverdampfer.

Der nachstehende experimentelle Teil ist nicht nach Substanzklassen gegliedert, sondern nach Synthesewegen für Zielmoleküle. Für Umsetzungen, die im Rahmen mehrerer Synthesen benötigt werden, sind allgemeine Arbeitsvorschriften vorangestellt (Abschnitt D 1.2). Substanzspezifische Abweichungen von dieser Methode sind bei den einzelnen Synthesen vermerkt.

1.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Darstellung von Alk-2-in-1-olen [48]

In einem 2-l-Dreihalskolben werden 600 ml Ammoniak einkondensiert und bei -40°C unter Rühren zunächst eine Spatelspitze Eisen(III)-nitrat-enneahydrat, dann 7,7 g (1,10 mol) Lithium in kleinen Stücken zugegeben. Sobald die Farbe der Reaktionsmischung von tiefblau nach hellgrau umgeschlagen ist, wird eine Lösung von 28,0 g (0,50 mol) frisch destilliertem Propargylalkohol in 200 ml Ether zugetropft und 1 h gerührt, dann 0,55 mol des betreffenden Alkylhalogenids in 150 ml Ether zugetropft und noch 30 min bei -40°C gerührt. Man entfernt das Kühlbad und läßt das Ammoniak abdampfen.

Die resultierende grauweiße breiige Masse wird mit 500 ml Ether aufgeschlämmt und unter Eiskühlung und Rühren (KPG) mit 200 ml Eiswasser, dann 2n Schwefelsäure bis zur Auflösung des Hydroxidniederschlags hydrolysiert. Man trennt die Phasen, sättigt die wäßrige Phase mit Kochsalz und extrahiert mit 3 x 100 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Ether abgezogen und der Rückstand destilliert.

AAV 2: Darstellung von 1-Bromalk-2-inen [49]

250 mmol Alk-2-in-1-ol werden in Ether gelöst, mit 0,5 ml trockenem Pyridin versetzt und zu dieser Mischung 8,0 ml (23,1 g/85 mmol) Phosphortribromid in 15 ml Ether so zugetropft, daß der Ether leicht siedet. Man kocht 2 h am Rückfluß, läßt erkalten und trennt die ölige untere Schicht ab. Der Überstand wird mit 20 ml Eiswasser, 2 x 20 ml gesättigter $NaHCO_3$- und 10 ml Kochsalzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, der Ether abgezogen und der Rückstand destilliert.

AAV 3: Darstellung von 1-Jodalk-2-inen durch jodierende Etherspaltung [55]

100 mmol 1-Methoxyalk-2-in werden in 200 ml Chloroform mit 46,0 ml (64,4 g/323 mmol) Jodtrimethylsilan 83 2 Tage unter Lichtausschluß gerührt. Dann schüttet man die tiefrote Reaktionsmischung in 200 ml gesättigte $NaHCO_3$-Lösung, schüttelt aus (Vorsicht, starke CO_2-Entwicklung)und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit je 2 x 50 ml ges. $NaHCO_3$- und $Na_2S_2O_3$-Lösung (Entfärbung) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Chloroform im RV abgezogen und der Rückstand chromatographiert oder KR-destilliert.

AAV 4: Darstellung von Halbestern aus Dicarbonsäureanhydriden [140]

1,0 mol Anhydrid werden in 500 ml Toluol oder THF gelöst, eine mindestens äquivalente Menge Alkohol zugegeben und das Gemisch am Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, zieht Solvens und überschüssigen Alkohol im RV ab und reinigt das Produkt durch Destillieren oder Umkristallisieren.

AAV 5: Darstellung von Dicarbonsäure-halbester-chloriden [119]

1,0 mol Halbester werden mit 2,0 mol frisch destilliertem Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 1-2 h am schwachen Rückfluß gekocht. Man läßt erkalten, zieht überschüssiges $SOCl_2$ im RV ab und reinigt den Rückstand durch Destillation oder Umkristallisation.

AAV 6: Ozonolyse von Alkenen [50]

300 mmol Alken werden in 150 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und in einer geeigneten Apparatur bei -50°C bis zur schwachen Blaufärbung der Lösung Ozon eingeleitet (2,5 h mit 6 g/h = 15 g/300 mmol O_3). Überschüssiges Ozon wird mit Stickstoff verblasen und unter Rühren eine Lösung von 84 g (320 mmol) Triphenylphosphin in 200 ml Methylenchlorid zu-

getropft. Man entfernt die Kühlung, rührt noch 2-3 h und zieht das Solvens im RV bei RT ab. Reinigung durch Ausfrieren von Ph_3PO (Hexan, $-30^{\circ}C$) und Destillation im KR oder Chromatographie.

AAV 7: Darstellung von 1-Trimethylsilylalkyl-triphenylphosphoniumhalogeniden [9),10)]

17,4 g (50 mmol) destilliertes [47a)] Trimethylsilylmethylentriphenylphosphoran 11 in 150 ml sehr trockenem Ether werden unter N_2 mit einem geringfügigen Überschuß des entsprechenden Alkylhalogenids in 60 ml Ether unter kräftigem Rühren tropfenweise versetzt. Der zunächst flockig fallende Feststoff wird nach 15-45 min Rühren kristallin (wenn möglich, animpfen). Man rührt 3 Tage, saugt das Salz durch eine Stickstofffritte ab, wäscht mit Ether und Pentan und trocknet das Produkt im ÖV.

AAV 8: Darstellung von Alk-2-inyl-triphenyl- und -tributylphosphoniumsalzen [103)]

Zu 15 mmol des betreffenden 1-Halogenalk-2-ins in 20 ml Ether wird bei $-15^{\circ}C$ eine Lösung von 17 mmol gereinigtem Phosphin in 15 ml Ether binnen 10 min zugetropft. Das Salz beginnt auszufallen. Dann stellt man das Reaktionsgemisch 5 Tage in die Kühltruhe. Kristallin ausfallende Salze werden unter N_2 abgesaugt, mit Pentan gewaschen und im ÖV getrocknet (Aufarbeitung A). Öle werden durch Abdekantieren des Überstands, Rühren mit 2 x 20 ml Pentan und Trocknen im ÖV gereinigt (Aufarbeitung B).

AAV 9: Darstellung von Alk-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumsalzen

15 mmol 1-Halogenalk-2-in in 30 ml Toluol werden bei RT zu einer filtrierten Lösung von 5,6 g (20 mmol) Tricyclohexylphosphin 148 in 75 ml Toluol getropft. Anschließend rührt

man mehrere Stunden bei 60°C und danach bei RT. Aus Toluol ausfallende Salze werden unter Stickstoff abgesaugt, mit Pentan gewaschen und im ÖV getrocknet (Aufarbeitung A), bei löslichen Salzen wird das Toluol im RV abgezogen, der Rückstand mit wenig Ether/Pentan 1/1 überschichtet und durch Anreiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht; weitere Behandlung wie oben (Aufarbeitung B).

AAV 10: Alk-2-inphosphonsäuredimethylester [141]

15 mmol 1-Halogenalk-2-in werden mit einem Überschuß von Trimethylphosphit 150 ohne (Variante A) bzw. mit Zusatz von 50 ml Toluol (Variante B) mehrere Stunden am Rückfluß gekocht. Man läßt erkalten, zieht Toluol und überschüssiges 150 im RV ab und chromatographiert den Rückstand bzw. destilliert das Nebenprodukt Methanphosphonsäuredimethylester 156 schonend (T < 50°C) ab. Destillation des Produkts ist nicht ratsam, wegen Gefahr der Umlagerung zu Alk-1-inphosphonsäuredimethylester.

AAV 11: Wittig-Reaktion mit reaktiven Yliden [11]

10,0 mmol Phosphoniumsalz werden unter N_2 oder Ar in 40 ml Toluol suspendiert bzw. gelöst und bei -30°C eine Lösung von 1,65 g (9,0 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 in 20 ml Toluol + 7 ml THF zugetropft und einige Zeit bei -30°C gerührt. Man gibt 11,0 mmol Aldehyd in 10 ml Toluol zu und rührt nach. Das Solvens wird im RV abgezogen, der Rückstand in Ether aufgenommen, filtriert, der Ether im RV entfernt und das Produkt durch Chromatographie oder KR-Destillation gereinigt.

AAV 12: In situ-Wittig-Reaktion mit aus 1-Trimethylsilylalkylphosphoniumsalzen und CsF erzeugtem Ylid [9),10)]

In einem Stickstoffkolben mit Magnetrührer werden 75 ml trokkenes Dimethylformamid eingefüllt, kurz Vakuum gezogen (um

flüchtige Zersetzungsprodukte zu entfernen), wieder bestickstofft und 15 mmol des betreffenden 1-Trimethylsilyl-alkyltriphenylphosphoniumsalzes im DMF gelöst. Dann gibt man in dieser Reihenfolge 17 mmol Aldehyd und 2,4 g (16 mmol) Caesiumfluorid (8 h bei 300°C im OV ausgeheizt) zu. Die Reaktionsmischung wird rotbraun, und die Konsistenz des Bodenkörpers ändert sich. Man rührt 3 Tage bei RT, versetzt das Gemisch mit 150 ml Wasser und extrahiert mit 3 x 75 ml Hexan. Die vereinigten Extrakte werden mit 2 x 30 ml gesättigter $NaHSO_3$-Lösung aldehydfrei gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Solvens im RV abgezogen und der Rückstand im KR destilliert oder chromatographiert.

AAV 13: Wittig-Reaktion mit stabilisierten Yliden [51]

100 mmol Aldehyd und 110 mmol Phosphoran werden in Toluol gelöst bzw, suspendiert und mehrere Stunden auf 60-65°C erhitzt. Man läßt abkühlen, zieht das Toluol bei möglichst niedriger Temperatur im RV ab, suspendiert die erhaltene Masse in einem geeigneten Eluensgemisch und chromatographiert in Flash-Technik über KG 60 (Aufarbeitung A) oder digeriert mit Hexan, friert Ph_3PO aus, filtriert, zieht das Hexan im RV ab und destilliert den Rückstand im KR (Aufarbeitung B).

AAV 14: Horner-Reaktion [107]

10,0 mmol Alkanphosphonsäureester werden in 35 ml THF bei 0°C mit 245mg (10,2 mmol) NaH versetzt und 1 h gerührt. Dann tropft man 11,0 mmol Aldehyd in 15 ml THF zu, rührt noch 1 h bei 0°C, versetzt tropfenweise mit 15 ml Wasser/Methanol 1/1 (ggf. + 0,3 % Triethylamin) und extrahiert mit 3 x 30 ml Pentan. Die vereinigten Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet, das Solvens im RV abgezogen und der Rückstand chromatographiert.

AAV 15: Semihydrierung über P2-Nickel-Katalysator [42]

Unter Wasserstoffatmosphäre werden 153,8 mg (0,62 mmol) Nikkel(II)-acetat-tetrahydrat in 8,3 ml 96 %-igem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 23,1 mg (0,61 mmol) Natriumborhydrid in 1,0 ml 96 %-igem Ethanol versetzt. Der Katalysator fällt als schwarzer Feststoff aus. Man vergiftet mit 0,10 ml (90,0 mg/1,50 mmol) Ethylendiamin, gibt 4,00 mmol Alkin zu und hydriert bis zur Aufnahme der berechneten Menge (90 ml/4,00 mmol) Wasserstoff. Man filtriert den Katalysator ab, entfernt Ethanol im RV, nimmt den violetten Rückstand mit 10 ml Wasser auf und extrahiert mit 3 x 5 ml Ether. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Nickel(II)-acetatlösung ethylendiaminfrei gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, der Ether im RV abgezogen und der Rückstand im KR destilliert.

2. Synthese methylenunterbrochener Pheromonkomponenten

2.1. Modellreaktion: Synthese von 1-Phenylhex-(Z)1-en-4-in

2.1.1. But-2-in-1-ol, 53

Nach AAV 1 aus 7,7 g (1,00 mol) Lithium, 28,0 g (0,50 mol) frisch destilliertem Propargylalkohol und 78,1 g (0,55 mol) Methyljodid.

Da CH_3I gegen Ammoniak empfindlich ist, wird es aus einem Tropftrichter ohne Druckausgleich möglichst rasch zugetropft. Wegen des niedrigen Siedepunkts von 53 muß Ether über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert werden.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 80-82°C/70 Torr (Lit.[142] 89°C/100 Torr), Ausbeute 17,2 g (246 mmol/49 %)

^{1}H-NMR: 1,90 (t, J = 3 Hz, 3 H, H-4), 3,2-3,6 (br s, 1 H, OH), 4,24 (br s, 2 H, H-1)

2.1.2. 1-Brombut-2-in, 55

Nach AAV 2 aus 16,3 g (236 mmol) But-2-in-1-ol 53, 0,5 ml Pyridin und 8,0 ml (23,1 g/85 mmol) Phosphortribromid.

Wegen des niedrigen Siedepunkts von 55 muß Ether über eine Vigreux-Kolonne abdestilliert werden.

Farblose, scharf riechende Flüssigkeit, Sdp. 59-60°C/70 Torr (Lit.[143] 80,5-84°C/156 Torr), Ausbeute 19,9 g (150 mmol/64 %)

^{1}H-NMR: 1,89 (t, J = 2,5 Hz, 3 H, H-4), 3,85 (q, J = 2,5 Hz, 2 H, H-1)

2.1.3. Darstellung von 1-Trimethylsilylpent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid

2.1.3.1. Darstellung von Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran

2.1.3.1.1. Methylentriphenylphosphoran, 48 [144]

In einem 2-l-Kolben werden 1,2 l Ammoniak einkondensiert und eine Spatelspitze Eisen(III)-nitrat-enneahydrat, dann 15,5 g (675 mmol) Natrium in kleinen Stücken zugegeben und kräftig (magnetisch) gerührt. Die blaue Lösung wandelt sich in eine graue Natriumamidsuspension um. Am Ende wird der Kolben kurz umgeschwenkt, damit die oberhalb des Flüssigkeitsspiegels an die Kolbenwand gespritzten Reste der „blauen Lösung" (bronzefarben, metallisch glänzend) in Natriumamid übergehen. Nun gibt man 233,1 g (625 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid portionsweise zu, wobei eine gelbgrüne Farbe auftritt. Man läßt das Ammoniak über Nacht abziehen, versetzt den Rückstand mit 800 ml Toluol, kocht 30 min am Rückfluß, filtriert die noch heiße Lösung über eine Stickstoffritte (Celite zu Hilfe nehmen!) und wäscht den Rückstand mit 2 x 100 ml Toluol nach. Die gelb bis orange gefärbte Methylentriphenylphosphoranlösung kann direkt weiterverwendet werden; andernfalls wird das Toluol unter N_2 im RV abgezogen.

2.1.3.1.2. Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran, 11 [47a]

Zu der nach 2.1.3.1.1. erhaltenen toluolischen Lösung von Methylentriphenylphosphoran 48 tropft man unter Eiskühlung 32,0 g (300 mmol) Chlortrimethylsilan in 100 ml Toluol. Zuerst flockig, später kristallin scheidet sich Methyltriphenylphosphoniumchlorid ab, und die Lösung hellt sich nach zitronengelb auf. Man rührt 16 h bei RT, saugt das Salz unter N_2 ab und destilliert das Phosphoran im KR. Das orangegelbe Öl erstarrt in der Vorlage zu einer gelben Kristallmasse.

Gelbe, luft- und feuchtigkeitsempfindliche Kristalle, Smp. 75-77°C (Lit.[47b] 76-77°C), Sdp. 140-145°C/0,03 Torr (KR) (Lit. [47a] 150-153°C/1 Torr), Ausbeute 65,5 g (188 mmol/63 %)

^{1}H-NMR (C_6D_6): 0,02 (s, $Si(CH_3)_3$) und 0,07 (d, J_{PH}= 13 Hz, P-CH-Si; zus. 10 H), 6,7-7,7 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$)

2.1.3.2. 1-Trimethylsilylpent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid, 63

Nach AAV 7 aus 12,0 g (34,4 mmol) Trimethylsilylmethylentriphenylphosphoran 11 und 4,7 g (35,0 mmol) 1-Brombut-2-in 55.

Die letzten 10 ml Bromidlösung werden in einem Guß zugegeben, nur so konnte kristallines Salz erhalten werden.

Farbloses, feuchtigkeitsempfindliches Kristallpulver, Smp. 75-78°C (Z.), Ausbeute 14,7 g (33,6 mmol/97 %)

^{1}H-NMR (CD_3CN): 0,02 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 1,52 (t, J = 2,5 Hz, 3 H, H-5), 2,95 und 2,65 (2 mc, 2 H, H-2), 4,15 (dt, J_{PH}= 21 Hz, J_{HH}= 5,5 Hz, 1 H, H-1), 7,5-8,5 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$).

MS: 401 (M^+ des Kations), 262 ($Ph_3P^{\cdot+}$), 152/154 ($SiMe_3Br^{\cdot+}$)

$C_{26}H_{30}BrPSi$	(481,5)	C	ber. 64,86	H	ber. 6,28
			gef. 63,99		gef. 6,36

2.1.4. 1-Phenylhex-(Z)1-en-4-in, 70

Nach AAV 12 aus 6,3 g (13,1 mmol 1-Trimethylsilylpent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid 63, 1,6 g (15,0 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 2,2 g (14,5 mmol) Caesiumfluorid. Reinigung durch KR-Destillation.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 50-55°C/0,03 Torr (KR), Ausbeute 1,2 g (7,7 mmol/59 %)

^{1}H-NMR: 1,78 (t, J = 2,5 Hz, 3 H, H-6), 3,11 (mc, 2 H, H-3), 5,70 (dt, J_{12} = 11,5 Hz, J_{23} = 7,5 Hz, 1 H, H-2), 6,49 (d, J = 11,5 Hz, 1 H, H-1), 7,27 (mc, 5 H, $C_6\underline{H}_5$). -- ^{13}C-NMR (C_6D_6): 2,9 (C-6), 18,6 (C-3), 75,7 und 77,0 (C-4, C-5), 126,5-129,8 (C-1, C-2 und C-ortho, C-meta, C-para), 136,5 (C-ipso) -- MS: 156 (M^+), 143 ($-CH_3^\bullet$)

$C_{12}H_{12}$ (156,2) C ber. 92,25 H ber. 7,75
gef. 90,54 gef. 7,38

2.2. Darstellung von Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dienyl-1-acetat und -dien-1-ol

2.2.1. Darstellung von Tetradec-(Z)9-en-12-inyl-1-acetat

2.2.1.1. 9-Acetoxynonanal, 71 [145]

Nach AAV 6 aus 46,5 g (150 mmol)Oleylacetat und 7,5 g (156 mmol) Ozon mit 41,0 g (156 mmol) Triphenylphosphin. KR-Destillation liefert als Vorlauf 16,6 g (117 mmol/78 %) Pelargonaldehyd vom Sdp. 75-80°C/14 Torr und im ÖV das Produkt 71.

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 95-100°C/0,15 Torr (Lit. (Lit.[145]): 112-115°C/1 Torr), Ausbeute 18,5 g (98 mmol/66 %)

IR: 2712 (C-H,Aldehyd), 1729 (C=O), 1030 (C-O) -- ^{1}H-NMR: 1,1-2,0 (m, H-3 bis H-8), 2,06 (s, 3 H, $C\underline{H}_3COO$), 2,38 (mc, 2 H, H-2), 4,07 (t, 2 H, H-9), 9,80 (t, J = 1,5 Hz, 1 H, H-1)

2.2.1.2. Tetradec-(Z)9-en-12-inyl-1-acetat, 72

Nach AAV 12 aus 5,8 g (12,0 mmol) 1-Trimethylsilylpent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid 63, 2,6 g (13,0 mmol) 9-Acetoxynonanal 71 und 2,3 g (15,0 mmol) Caesiumfluorid. Reinigung durch KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 107-112°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 2,0 g (8,0 mmol/67 %)

IR: 3035 (C-H olef.), 2940,2825 (C-H aliph.), 1742 (C=O), 1658 (C=C), 1245, 1040 (C-O) -- ^{1}H-NMR: 1,30 (c, 12 H, H-2 bis H-7), 1,68 (t, J = 2,5 Hz, 3 H, H-14), 1,8-2,4 (m, 2 H, H-8), überlagert: 1,98 (s, 3 H, $C\underline{H}_3COO$), 2,84 (mc, 2 H, H-11), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, H-1), 5,33 (mc, 2 H, H-9, H-10). -- ^{13}C-NMR: 3,4 (C-14), 17,6 (C-11), 20,6 ($\underline{C}H_3COO$), 26,3 (C-3), 27,4 (C-8), 29,1 (C-2), 29,7 (C-4 bis C-7), 64,4 (C-1), 75,4 und 77,8 (C-12, C-13), 125,6 (C-10), 131,1 (C-9), 170,1 ($CH_3\underline{C}OO$). -- MS: 250 (M^+), 207 ($-CH_3CO^\cdot$), 190 (-AcOH)

$C_{16}H_{26}O_2$ (250,4) C ber. 76,75 H ber. 10,47
gef. 76,79 gef. 10,45

2.2.2. Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dienyl-1-acetat, 28

Nach AAV 15 aus 1,00g (4,00 mmol) Tetradec-(Z)9-en-12-inyl-1-acetat 72 mit P2-Ni-Katalysator aus 154 mg (0,62 mmol) $Ni(OOCCH_3)_2$ x 4 H_2O, 23,mg (0,61 mmol) $NaBH_4$ und 0,10 ml (90 mg/1,50 mmol) Ethylendiamin sowie 90 ml (4,00 mmol) Wasserstoff. Reinigung durch KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 98-100°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 0,71 g (2,80 mmol/71 %)

IR: 3025 (C-H olef.), 2940, 2865 (C-H aliph.), 1752 (C=O), 1242, 1041 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,33 (mc, 12 H, H-2 bis H-7), 1,8-2,3 (m, 2 H, H-8) überlagert: 2,04 (s, 3 H, $C\underline{H}_3COO$), 2,83 (mc, 2 H, H-11), 4,06 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, H-1), 5,41 (mc, 4 H, H-9, H-10, H-12, H-13). -- ^{13}C-NMR: 12,7 (C-14), 20,9 ($\underline{C}H_3COO$), 25,2 (C-11), 25,8 (C-3), 27,1,(C-8), 28,5 (C-2), 29,2-29,5 (C-4 bis C-7), 64,5 (C-1), 123,8 (C-13), 127,7 , 128,8 und 130,0 (C-9, C-10, C-12), 171,0 ($CH_3\underline{C}OO$)

MS: 252 (M^+), 192 ($-CH_3COOH$)

$C_{16}H_{28}O_2$ (252,4) C ber. 76,19 H ber. 11,11
gef. 76,19 gef. 10,89

2.2.3. Versuchte Darstellung von Tetradeca-(Z)9,(E)12-dien-1-ol 74 durch Alkinreduktion und Darstellung von Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dien-1-ol 75 [45]

In einem Kolben mit Stickstoffansatz werden 3,20 g (24,0 mmol) Ammoniumsulfat vorgelegt und 50 ml Ammoniak einkondensiert. Unter Rühren werden bei -50°C 0,18 g (2,4 mmol) trockenes tert.-Butanol, 0,60 g (2,4 mmol) Tetradec-(Z)9-en-12-inyl-1-acetat 72 und 0,10 g (14,5 mmol) Lithium zugegeben. Die Lösung wird tiefblau, nach 10 min verschwindet die Farbe wieder. Man läßt NH_3 abziehen, nimmt den Rückstand in 15 ml Eiswasser auf und extrahiert dreimal mit je 10 ml Ether. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird der Ether im RV abgezogen.

Trotz des Einsatzes der berechneten 6 Äquivalente Lithium wurde nicht 74, sondern Tetradec-(Z)9-en-12-in-1-ol 73 erhalten. Daher wurde die Prozedur mit diesem Produkt wiederholt: analog der obigen Vorschrift mit 1,85 g (14,0 mmol) Ammoniumsulfat, 50 ml NH_3, 0,29 g (1,4 mmol) tert.-Butanol und 0,09 g (13,0 mmol) Lithium.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 0,19 g (1,0 mmol/40 %, bezogen auf 72). Das Produkt ist nicht, wie erwartet, das (Z,E)-Dien 74, sondern die (Z,Z)-Verbindung 75.

Tetradec-(Z)9-en-12-in-1-ol 73:

IR: 3320 br (O-H), 3015, 2920, 2855 (C-H), 1049 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,33 (mc, 12 H, H-2 bis H-7), 1,73 (t, J = 2,5 Hz, 3 H, H-14), 2,2-1,8 (m, 2 H, H-8), 2,83 (mc, 2 H, H-11), 3,3-3,9 (m, H-1 und O<u>H</u> überlagert), 5,39 (mc, 2 H, H-9, H-10)

Tetradeca-(Z)9,(Z)12-dien-1-ol 75:

IR: 3310 br (O-H), 2995, 2900 (C-H), 1648, 1640 (C=C), 1042 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,24 (mc, 12 H, H-2 bis H-7), 1,60 (d, J =

4,5 Hz, 3 H, H-14), 2,03 (mc, 2 H, H-8), 2,65 (mc, 2 H, H-11) 3,52 (t, J = 6 Hz, H-1), überlagert: 3,9-3,3 (br s, OH, zus. 3 H), 5,33 (mc, 4 H, H-9, H-10, H-12, H-13). -- ^{13}C-NMR: 12,7 (C-14), 25,2 (C-11), 25,8 (C-3), 27,2 (C-8), 29,2-29,6 (C-4 bis C-7), 32,7 (C-2), 62,6 (C-1), 123,5 (C-13), 127,8 , 128,9 und 130,0 (C-9, C-10, C-12). -- MS: 210 (M^+), 193 ($-OH^•$)

$C_{14}H_{26}O_2$ (216,4) C ber. 79,94 H ber. 12,46
gef. 77,89 gef. 11,91

2.3. Darstellung von Hexadeca-1,(Z)11-dien-14-in, 77

Nach AAV 12 aus 7,2 g (15,0 mmol) 1-Trimethylsilylpent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid 63, 2,9 g (17,0 mmol) Undec-10-enal und 2,4 g (16,0 mmol) CsF. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, n-Hexan) und KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 85-88°C/0,05 Torr (KR), Ausbeute 2,6 g (11,9 mmol/80 %).

IR: 3095, 3040 (C-H olef.), 2935, 2870 (C-H aliph.), 1650 (C=C), 993, 910 (endständige C=C). -- ^{1}H-NMR: 1,32 (mc, 12 H, H-4 bis H-9), 1,77 (t, J = 2,5 Hz, 3 H, H-16), 2,22 (mc, 4 H, H-3, H-10), 2,88 (mc, 2 H, H-13), 4,93 und 4,97 (2 br d, J_{trans}= 17 Hz, J_{cis}= 10 Hz, 2 H, beide H-1), 5,43 (mc, 2 H, H-11, H-12), 5,85 (ddt, J_{trans}= 17 Hz, J_{cis}= 10 Hz, J_{23}= 6,5 Hz, 1 H, H-2). -- ^{13}C-NMR (C_6D_6): 3,4 (C-16), 17,6 (C-13), 27,4 (C-10), 29,4-29,9 (C-4 bis C-9), 34,2 (C-3) 75,4 und 77,8 (C-14, C-15), 114,5 (C-1), 125,6 (C-12), 131,1 (C-11), 139,1 (C-2). -- MS: 218 (M^+)

$C_{16}H_{26}$ (218,4) C ber. 88,00 H ber. 12,00
gef. 87,05 gef. 11,43

Der Versuch, 77 nach AAV 15 mit H_2 über P2-Ni umzusetzen, lieferte ein Gemisch mehrerer überhydrierter Verbindungen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum deutet auf Hexadeca-(Z)2,(Z)5-dien und Hexadec-(Z)5-en als Hauptprodukte hin. Im Massenspektrum findet sich ein dem Monoolefin entsprechendes Signal bei m/e 224.

2.4. Synthese von Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien

2.4.1. Oct-2-in-1-ol, 54

Nach AAV 1 aus 7,7 g (1,10 mol) Lithium, 28,0 g (0,50 mol) frisch destilliertem Propargylalkohol und 83,0 g (0,55 mol) 1-Brompentan.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 98-104°C/14 Torr (Lit.[146] 93-95°C/13 Torr), Ausbeute 34,3 g (0,28 mol/ 54 %)

^{1}H-NMR: 0,90 (t, 3 H, H-8), 1,36 (mc, 6 H, H-5 bis H-7), 2,19 (mc, 2 H, H-4), 2,86 (br s, 1 H, OH), 4,21 (br s, 2 H, H-1)

2.4.2. 1-Bromoct-2-in, 56

Nach AAV 2 aus 15,0 g (119 mmol) Oct-2-in-1-ol 54, 3,86 ml (11,0 g/44 mmol) Phosphortribromid und 0,3 ml Pyridin.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 94-98°C/13 Torr (Lit.[147] 89-92°C/ 12 Torr), Ausbeute 13,5 g (71,4 mmol/60 %)

IR: 2935, 2905, 2840 (C-H), 2205 (C C), 1449 (CH_2), 1190; 585 (C-Br). -- ^{1}H-NMR: 0,90 (t, 3 H, H-8), 1,32 (mc, 6 H, H-5 bis H-7), 2,0-2,4 (m, 2 H, H-4), 3,93 (t, J = 2,5 Hz, 2 H, H-1)

2.4.3. 1-Trimethylsilylnon-3-inyl-triphenylphosphonium-bromid, 64

Nach AAV 7 aus 10,0 g (61,3 mmol) 1-Bromoct-2-in 56 und 20,9 g (60 mmol) Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11.

Bräunlichweißes Kristallpulver, hygroskopisch, Smp. 67-69°C (Z.), Ausbeute 28,4 g (55,3 mmol/92 %)

^{1}H-NMR (CD_3CN): 0,07 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 0,82 (t, 3 H, H-9), 1,34 (mc, 6 H, H-6 bis H-8), 1,93 (mc, 2 H, H-5), 2,71 und 3,06 (2 mc, 2 H, beide H-2), 3,98 (dt, J_{PH}= 20 Hz, J_{12}= 5 Hz, 1 H, H-1), 7,6-8,2 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$). -- MS: 385 (Kation -$Me_2SiCH_2^+$), 262 (Ph_3P^+), 183 (9-Phosphafluoren-Kation)

$C_{30}H_{39}BrPSi$ (537,6) C ber. 67,03 H ber. 7,13
gef. 66,73 gef. 6,88

2.4.4. Nonadec-(Z)9-en-6-in, 80

Nach AAV 12 aus 8,1 g (15,0 mmol) 1-Trimethylsilylnon-3-inyltriphenylphosphoniumbromid 64, 2,4 g (15,4 mmol) frisch destilliertem n-Decanal und 2,4 g (15,8 mmol) CsF. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60,n-Hexan) und KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 103-105°C/0,03 Torr (KR), Ausbeute 3,2 g (12,0 mmol/79 %)

IR: 3005 (C-H olef.), 2935, 2895, 2830 (C-H aliph.), 1452, 1444 (CH_2), 707 (C=C(Z)). -- ^{1}H-NMR: 0,90 (t, 6 H, H-1 und H-19), 1,30 (mc, 20 H, H-2 bis H-4, H-12 bis H-18), 2,14 (mc, 4 H, H-5, H-11), 2,93 (mc, 2 H, H-8), 5,47 (mc, 2 H, H-9, H-10). -- ^{13}C-NMR: 14,0 (C-1 und C-19), 17,2 (C-8), 18,8 (C-5), 22,3 und 22,7 (C-2 und C-18), 27,2 (C-11), 28,9 (C-4), 29,6-29,4 (C-12 bis C-16), 31,1 und 31,9 (C-3 und C-17), 80,0 (C-6 oder C-7; anderes Acetylen-C-Atom vom $CDCl_3$-Signal überlagert), 125,0 (C-10), 131,3 (C-9). -- MS: 262 (M^+), 205 ($-C_4H_9^\cdot$), 149 ($-C_8H_{17}^\cdot$)

$C_{19}H_{34}$ (262,5) C ber. 86,94 H ber. 13,06
gef. 86,75 gef. 13,09

2.4.5. Nonadeca-(Z)6,(Z)9-dien, 30

Nach AAV 15 aus 1,30 g (5,0 mmol) Nonadec-(Z)9-en-6-in 80 und 115 ml (5,1 mmol) Wasserstoff, Katalysator: 38 mg (1,0 mmol)$NaBH_4$, 250 mg (1,01 mmol) $Ni(OOCCH_3)_2$ x 4 H_2O und 0,18 ml (16 mg/2,7 mmol) Ethylendiamin.

Farblose Flüssigkeit, Sdp.95-99°C/0,03 Torr (KR), Ausbeute 1,14 g (4,3 mmol/86 %)

IR: 3000 (C-H olef.), 2940, 2910, 2840 (C-H aliph.), 1454, 1448 (CH_2), 1370 (CH_3), 713 (C=C(Z)). -- ^{1}H-NMR: 0,89 (t, 6 H, H-1, H-19), 127 (mc, 20 H, H-2 bis H-4, H-12 bis H-18), 2,06 (mc, 4 H, H-5, H-11), 2,84 (br t, 2 H, H-8), 5,40 (mc, 4 H, H-6, H-7, H-9, H-10). -- ^{13}C-NMR: 14,1 (C-1, C-19), 22,8 (C-2, C-18), 25,7 (C-8), 27,3 (C-5, C-11), 29,5-29,7 (C-4, C-12 bis C-16), 31,6 (C-17), 32,0 (C-3), 128,0 (C-7, C-9), 130,6 (C-6, C-10). -- MS: 264 (M^+), 166 ($-C_7H_{12}$)

$C_{19}H_{36}$ (264,5) C ber. 86,28 H ber. 13,72
gef. 85,74 gef. 13,52

2.5. Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien

2.5.1. 1-Methoxyprop-2-in, 57 [148]

112 g (2,0 mol) frisch destillierter Propargylalkohol werden in 220 g 50 %-iger Natronlauge und 88 ml Wasser gelöst und unter Rühren (KPG) 150 g (1,2 mol) Dimethylsulfat so zugetropft, daß die Innentemperatur 60°C nicht übersteigt; nach beendeter Zugabe wird 2 h am Rückfluß gekocht. Man läßt auf ca. 40°C abkühlen und destilliert das Produkt aus dem Reaktionsgemisch in eine mit Eis/Kochsalz gekühlte Vorlage. Man sammelt die zwischen 55 und 65°C übergehende Fraktion, ein zweiphasiges Gemisch aus 57 und Wasser. Die wäßrige Phase wird mit Kochsalz gesättigt, die Phasen getrennt, die organische Schicht über Calciumchlorid getrocknet und über eine 15 cm-Vigreux-Kolonne destilliert.

Farblose, scharf riechende Flüssigkeit, Sdp. 57-60°C/760 Torr (Lit.[148] 65°C/760 Torr), Ausbeute 105 g (1,5 mol/75 %) ^{1}H-NMR: 2,65 (t, J = 2,5 Hz, 1 H, H-3), 3,21 (s, 3 H, OCH_3), 4,12 (d, J = 2,5 Hz, 2 H, H-1)

2.5.2. 4-Methoxybut-2-in-1-ol, 58

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 24,0 g (1,00 mmol) Magnesiumspäne mit

THF überschichtet und 114,5 g (1,05 mol) Ethylbromid in 150 ml THF so zugetropft, daß die Mischung leicht siedet; anschließend wird noch 30 min am Rückfluß gekocht. Man läßt erkalten, tropft 73,5 g (1,05 mol) 1-Methoxyprop-2-in 57 in 150 ml THF zu und kocht wieder 30 min am Rückfluß.

Nach Abkühlen auf RT (mit Innenthermometer kontrollieren!) gibt man portionsweise 31,5 g Paraformaldehyd (= 1,05 mol HCHO) zu. Falls die Reaktion heftig wird, kühlt man mit Eis/Kochsalz. Nach Ende der Zugabe wird 30 min bei RT, 2 h unter Rückfluß und noch 15 h bei RT gerührt.

Nun werden erst 100 ml Eiswasser, dann 2n Schwefelsäure bis zur Auflösung des Hydroxidniederschlags zugegeben und im Scheidetrichter die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit NaCl gesättigt und dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 2 x 50 ml gesättigter (!) $NaHSO_3$- und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Solvens im RV abgezogen und der Rückstand destilliert.

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 89-92°C/14 Torr (Lit.[149] 114°C/30 Torr), Ausbeute 60,2 g (0,60 mol/ 60 %)

IR: 3420 br (O-H), 2925, 2820 (C-H), 1140, 1119, 1092 (C-O) ^{1}H-NMR: 3,39 (s, 3 H, OCH_3), 3,55 (br s , 1 H, OH), 4,16 (t, J = 2 Hz) und 4,31 (t, J = 2 Hz; je 2 H, H-1, H-4). -- MS: M^+(100) fehlt, 99 ($-H^\cdot$), 71 ($-CHO^\cdot$), 69 ($-OCH_3^\cdot$)

2.5.3. 1-Halogen-4-methoxybut-2-ine

2.5.3.1. 1-Brom-4-methoxybut-2-in, 59

Nach AAV 2 aus 60,0 g (0,60 mol) 4-Methoxybut-2-in-1-ol 58 und 20,9 ml (59,6 g /0,22 mol) PBr_3 mit 1,5 ml Pyridin.

Farblose, tränenreizende Flüssigkeit, die auf der Haut stark blasenziehend wirkt (Vorsicht! Nur mit Gummihandschuhen manipulieren!) Sdp. 52-58°C 1 Torr (KR), Ausbeute 80,2 g (0,49 mol/ 82 %)

IR: 2985, 2915, 2870, 2805 (C-H), 1368, 1349 (CH_3), 1083 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 3,39 (s, 3 H, OCH_3), 3,98 (t, J = 2 Hz) und 4,18 (t, J = 2 Hz; je 2 H, H-1, H-4). -- MS: 162/164 (M^+), 131/133 ($-OCH_3^\cdot$), 83 ($-Br^\cdot$)

2.5.3.2. 1-Jod-4-methoxybut-2-in, 60 (über 1-(p-Toluolsulfonyloxy)-4-methoxybut-2-in [150])

32,5 g (172 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid werden in 115 ml Acetonitril suspendiert und unter starkem Rühren (Flügelmagnet) eine Lösung von 8,5 g (258 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser und anschließend 14,5 g (150 mmol) 4-Methoxybut-2-in-1-ol 58 zugetropft. Man rührt 24 h bei RT, gibt 200 ml Wasser und 130 ml Ether zu, trennt die Phasen und extrahiert die Wasserphase mit 3 x 50 ml Ether.

Die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im RV abgezogen. Der Rückstand von rohem 1-(p-Toluolsulfonyloxy)-4-methoxybut-2-in (26,1 g/ 103 mmol/69 %) wird direkt weiter umgesetzt: Er wird in 240 ml Aceton aufgenommen, mit 34,9 g (233 mmol) wasserfreiem Natriumjodid versetzt und unter Lichtausschluß 48 h bei RT gerührt. Man saugt die Salze ab, wäscht den Filterkuchen mehrmals mit Hexan und zieht die Lösungsmittel im RV ab. Der Rückstand wird in Hexan/Benzol 4/1 aufgenommen und chromatographiert (KG 60, Benzol). Man zieht das Eluens im RV ab und destilliert das Produkt im KR.

Blaßgelbe, tränenreizende Flüssigkeit, auf der Haut stark blasenziehend (Gummihandschuhe!), Sdp. 50-55°C/0,8 Torr (KR), Ausbeute 7,5 g (36 mmol/ 35 %, bezogen aufs Tosylat).

^{1}H-NMR: 3,36 (s, 3 H, OCH_3), 3,76 (t, J = 2 Hz, 2 H, H-1), 4,10 (t, J = 2 Hz, 2 H, H-4). -- MS: 210 (M^+), 179 ($-OCH_3^\cdot$), 83 ($-I^\cdot$)

Aufgrund der Zersetzlichkeit der Substanz waren keine sinnvollen Mikroanalysendaten zu erhalten.

2.5.4. 1-Trimethylsilyl-5-methoxypent-3-inyl-triphenylphosphoniumhalogenide

2.5.4.1. 1-Trimethylsilyl-5-methoxypent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid, 65

Nach AAV 7 aus 45,0 g (129 mmol) Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11 und 21,4 g (131 mmol) 1-brom-4-methoxybut-2-in 59.

Bräunlichweißes, sehr feinkristallines, stark hygroskopisches Kristallpulver, Smp. 116-118°C (Z.), Ausbeute 63,4 g (124 mmol/96 %)

IR: 3070 (C-H arom.), 2945 (C-H aliph.), 1590, 1486, 1440 (PPh_3-Gerüst), 1252, 841, 743 ($SiMe_3$-Gerüst), -- ^{1}H-NMR (CD_3CN): 0,02 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 3,17 (s, OCH_3), überlagert: 2,7-3,5 (br m, H-2; zus. 5 H), 3,89 (m, 2 H, H-5), 4,50 (dt, J_{PH}= 20 Hz, J_{12}= 5 Hz, 1 H, H-1), 7,4-8,1 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$). MS: 431 (M^+ des Kations), 262 ($Ph_3P^{+\cdot}$)

$C_{27}H_{32}BrOPSi$ (511,5) C ber. 63,40 H ber. 6,31
gef. 62,07 gef. 5.97

2.5.4.2. 1-Trimethylsilyl-5-methoxypent-3-inyl-triphenylphosphoniumjodid, 66

Nach AAV 7 aus 7,0 g (20,0 mmol) Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11 und 4,6 g (21,9 mmol) 1-Jod-4-methoxybut-2-in-60 unter Lichtausschluß.

Grauweißes, sehr feinkristallines, stark hygroskopisches Kristallpulver, Smp. 110-111°C (Z.), Ausbeute 10,2 g (18,3 mmol/91 %)

IR: 3050 (C-H arom.), 2935, 2880, 2820, 2765 (C-H aliph.), 1588, 1488, 1441 (PPh_3-Gerüst), 1260, 850, 753 ($SiMe_3$-Gerüst). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/DMSO-d^6 2/1): 0,04 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 3,20 (s, 3 H, OCH_3), überlagert: 3,2-3,6 (br m, 2 H, H-2), 3,84 (mc, H 5), überlagert: 4,08 (dt, J_{PH}= 20 Hz, J_{12}= 5,5 Hz; zus. 3 H), 7,4-8,2 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$). -- MS: 431 (M^+ des

Kations), 262 ($Ph_3P^{+\cdot}$)

$C_{27}H_{32}IOPSi$ (558,5) C ber. 58,06 H ber. 5,78
gef. 55,91 gef. 5,64

2.5.5. 1-Methoxypentadec-(Z)5-en-2-in, 84

Nach AVV 12 aus 7,70 g (15,0 mmol) 1-Trimethylsilyl-5-methoxypent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid 65 und 2,65 g (17,0 mmol) n-Decanal mit 2,50 g (16,5 mmol) Caesiumfluorid. Reinigung durch Chromatographie (KG 60, n-Hexan) und KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 73-77°C/0,01 Torr (KR), Ausbeute 2,85 g (12,1 mmol/81 %)

IR: 3010 (C-H olef.), 2915, 2845 (C-H aliph.), 1092 (C-O), 902. -- ^{1}H-NMR: 0,91 (t, 3 H, H-15), 1,28 (mc, 14 H, H-8 bis H-14), 1,9-2,5 (m, 2 H, H-7), 3,01 (mc, 2 H, H-4), 3,40 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 4,15 (t J = 2 Hz, 2 H, H-1), 5,48 (mc, 2 H, H-5, H-6). -- ^{13}C-NMR (CD_3CN): 14,4 (C-15), 17,6 (C-4), 23,5 (C-14, 27,7 (C-7), 30,0-30,3 (C-8 bis C-12), 32,7 (C-13), 57,5 ($O\underline{C}H_3$), 60,5 (C-1), 76,7 (C-3), 85,8 (C-2), 124,9 (C-5), 132,8 (C-6). -- MS 236 (M^+), 205 ($-OCH_3^{\cdot}$), 123 ($-C_8H_{17}^{\cdot}$)

$C_{18}H_{28}O$ (236,4) C ber. 81,29 H ber. 11,94
gef. 81,04 gef. 10,97

2.5.6. Darstellung von 1-Jodpentadec-(Z)5-en2-in

2.5.6.1. Jodtrimethylsilan, 83 [151]

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflußkühler und Stickstoffaufsatz mit Stopfen (Schliffe gut fetten!) sowie Magnetrührer werden 32,4 g (222 mmol) Hexamethyldisilan auf 70°C erhitzt und spatelweise 52,2 g (206 mmol) Jod so zugegeben, daß die Temperatur des Gemisches 90°C nicht übersteigt und es sich - abgesehen von den letzten Jodzugaben - wieder entfärbt. Die Reaktion beschleunigt

sich während der Jodzugabe zunächst und wird gegen Ende wieder langsamer. Schließlich wird noch 2 h am Rückfluß gekocht, etwas Kupferpulver zugesetzt, um Jodreste zu zerstören, und bei Atmosphärendruck über eine 30 cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert. Die Fraktionen unter 100°C enthalten vor allem Hexamethyldisilan und -disiloxan (Hydrolyseprodukt), 83 geht bei 104-107°C über.

Farblose, manchmal durch Jodspuren blaßrosa gefärbte feuchtigkeitsempfindliche, ätzende Flüssigkeit, Sdp. 104-107°C/760 Torr (Lit.[151b] 106-107°C), Ausbeute 72,5 g (363 mmol/88 %)

^{1}H-NMR: 0,98 (s, Si(CH_3)$_3$)

Beigemengtes Hexamethyldisiloxan ist im ^{1}H-NMR-Spektrum an einem Singulett bei 0,26 ppm zu erkennen. Bei länger aufbewahrtem Jodtrimethylsilan ist es ratsam, vor der Verwendung ein NMR-Spektrum aufzunehmen und das Verhältnis Me_3SiI : $(Me_3Si)_2O$ zu bestimmen.

2.5.6.2. 1-Jodpentadec-(Z)5-en-2-in, 62

Nach AAV 3 aus 2,50 g (10,6 mmol) 1-Methoxypentadec-(Z)5-en-2-in 84 und 4,60 ml (6,44 g /32,3 mmol) Jodtrimethylsilan 83. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, Hexan/Benzol 9/2) und Kugelrohrdestillation.

Blaßgelbe Flüssigkeit, Sdp. 91-95°C/0,02 Torr, Ausbeute 2,05 g (8,9 mmol/84 %)

IR: 3020 (C-H olef.), 2925, 2860 (C-H aliph.), 1452 (CH_2), 1133. -- ^{1}H-NMR: 0,88 (t, 3 H, H-15), 1,28 (mc, 14 H, H-8 bis H-14), 1,9-2,3 (m, 2 H, H-7), 2,93 (mc, 2 H, H-4), 3,83 (t, J = 2 Hz, 2 H, H-1), 5,46 (mc, 2 H, H-5, H-6). -- MS: 332 (M^+), 219 ($-C_8H_{17}^{\cdot}$), 205 ($-I^{\cdot}$ oder $-C_9H_{19}^{\cdot}$)

$C_{15}H_{25}I$ (332,3 C ber. 54,22 H ber. 7,58
gef. 54,68 gef. 7,04

2.5.7. 1-Trimethylsilylhexadec-(Z)6-en-3-inyl-triphenylphosphoniumjodid, 68

Nach AAV 7 aus 2,9 g (8,8 mmol) 1-Jodpentadec-(Z)5-en-2-in 62 und 3,0 g (8,5 mmol) Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11. Das Produkt fällt ölig an und wird nach Trocknen im ÖV ohne weitere Reinigung in dieser Form direkt umgesetzt.

Gelbes, zähes Öl, Ausbeute 3,0 g (4,4 mmol/52 %)

2.5.8. Nonadeca-(Z)3,(Z)9-dien-6-in, 85

Nach AAV 12 aus 3,00 g (4,4 mmol) 1-Trimethylsilylhexadec-(Z)6-en-3-inyl-triphenylphosphoniumjodid 68, 0,29 g (5,0 mmol) Propanal und 0,75 g (4,9 mmol) CsF. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, n-Hexan) und KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 100-104°C/0,01 Torr, Ausbeute 0,49 g (1,9 mmol/43 %)

IR: 3020 (C-H olef.), 2960, 2925, 2855 (C-H aliph.), 1651 (C=C), 1462, 1451 (CH_2), 1286; 718 (C=C(Z)). -- ^{1}H-NMR: 0,87 (t, H-19), überlagert: 0,99 (t, J = 7 Hz, H-1; zus. 6 H), 1,26 (mc, 14 H, H-12 bis H-18), 2,09 (mc, 4 H, H-2, H-11), 2,92 (mc, 4 H, H-5, H-8), 5,45 (mc, 4 H, H-3, H-4, H-9, H-10). -- MS: 260 (M^+), 204 ($-C_4H_8$), 147 ($-C_8H_{17}^{\bullet}$)

$C_{19}H_{32}$ (260,5) C ber. 87,62 H ber. 12,38
gef. 86,38 gef. 12,05

2.5.9. Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9-trien, 31

Nach AAV 15 aus 480 mg (1,85 mmol) Nonadeca-(Z)3,(Z)9-dien-6-in 85 und 42ml (1,88 mmol) H_2 mit P2-Ni aus 12 mg (0,32 mmol) $NaBH_4$, 80 mg (0,32 mmol) $Ni(OOCCH_3)_2 \times 4\ H_2O$ und 0,05 ml (45 mg/0,75 mmol) Ethylendiamin. Reinigung durch KR-Destillation.

Farblose Flüssigkeit, Sdp. 102-105°C/0,01 Torr (KR) (Lit.[37] 110-130°C/0,05 Torr (KR)), Ausbeute 293 mg (1,12 mmol/60 %)

IR: 3000 (C-H olef.), 2945, 2910, 2845 (C-H aliph.), 1640 (C=C), 1459, 1452, 1443 (CH_2). 706 (C=C(Z)). -- ^{1}H-NMR[100]: 0,88 (t, H-19), überlagert: 0,99 (t, J = 7 Hz, H-1; zus. 6 H) 1,31 (mc, 14 H, H-12 bis H-18), 2,07 (mc, 4 H, H-2, H-11), 2,80 (t, J = 6 Hz, 4 H, H-5, H-8), 5,39 (mc, 6 H, H-3, H-4, H-6, H-7, H-9, H-10). -- ^{13}C-NMR: 14.1 und 14,3 (C-1, C-19), 20,6 (C-2), 22,7 (C-18), 25,6 (C-5, C-8), 27,3 (C-11), 29,4-29,6 (C-12 bis C-16), 31,9 (C-17), 127,1 und 127,6 (C-4, C-9), 128,3 (C-6, C-7), 130,4 und 131,9 (C-3, C-10). -- MS: 262 (M^+), 233 ($-C_2H_5^{\cdot}$), 149 ($-C_8H_{17}^{\cdot}$)

$C_{19}H_{34}$ (262,5) C ber. 86,94 H ber. 13,06
gef. 86,47 gef. 12,83

2.6. Versuch der Synthese von Nonadeca-(Z)3,(Z)6,(Z)9,(E)11-tetraen; Darstellung von 1-Jodoct-(Z)5-en-2-in

2.6.1. 1-Methoxyoct-(Z)5-en-2-in, 86

Nach AAV 12 aus 9,00 g (16,1 mmol) 1-Trimethylsilyl-5-methoxypent-3-inyl-triphenylphosphoniumjodid 66 und 1,10 g(19,0 mmol) Propanal mit 2,70 g (17,8 mmol) Caesiumfluorid. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, Pentan) und KR-Destillation.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 59-62°C/14 Torr (KR), Ausbeute 0,94 g (6,8 mmol/42 %)

IR: 3010 (C-H olef.), 2955, 2920, 2865, 2810 (C-H aliph.), 2270 (C≡C), 1456, 1447 (CH_2), 1089 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 0,98 (t, J = 7 Hz, 3 H, H-8), 2,08 (qi, J = 7 Hz, 2 H, H-7), 2,96 (mc, 2 H, H-4), 3,35 (s, 3 H, OCH_3), 4,08 (t, J = 1,5 Hz, 2 H, H-1), 5,46 (mc, 2 H, H-5, H-6). -- MS: 138 (M^+), 107 ($-OCH_3^{\cdot}$)

$C_9H_{14}O$ (138,2) C ber. 78,21 H ber. 10,21
gef. 76,59 gef. 10,16

2.6.2. 1-Jodoct-(Z)5-en-2-in, 61

Nach AAV 3 aus 0,90 g (6,5 mmol) 1-Methoxyoct-(Z)5-en-2-in 87 mit 2,70 ml (4,00 g/20,0 mmol) Jodtrimethylsilan 83. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, Hexan/Benzol 9:2) und Destillation im KR.

Gelbe, stechend riechende Flüssigkeit, Sdp. 107-109°C/14 Torr (KR), Ausbeute 1,35 g (5,8 mmol/89 %)

^{1}H-NMR: 0,90 (t, J = 7 Hz, 2 H, H-8), 1,98 (qi, J = 7 Hz, 2 H, H-7), 2,88 (mc, 2 H, H-4), 3,62 (t, J = 1,5 Hz, 2 H, H-1), 5,42 (mc, 2 H, H-5, H-6). -- MS: 234 (M^+), 107 ($-I^•$)

Da die Substanz nicht rein erhalten wurde (s. S.34f.) und da sie zersetzlich ist, konnten keine Mikroanalysendaten erhalten werden.

1-Jodoct-(Z)5-en-2-in 61 wurde mit Trimethylsilylmethylentriphenylphosphoran 11 zum ölig anfallenden 1-Trimethylsilylnon-(Z)6-en-3-inyl-triphenylphosphoniumjodid 67 (s. S.19f.) umgesetzt, das ohne Reinigung und Charakterisierung nach AAV 12 mit Dec-(E)2-enal 88 und CsF zur Reaktion gebracht wurde; eine Flüssigkeit vom Sdp. 82-85°C/0,01 Torr wurde isoliert. Ihr Gaschromatogramm zeigte, daß ein Gemisch aus drei Hauptkomponenten mit 28, 25 und 21 % Anteil und einigen Nebenprodukten entstanden war.

3. Synthese von Leukotrienderivaten

3.1. Darstellung des Aldehydbausteins

3.1.1. 5-Oxovaleriansäuremethylester aus Glutarsäureanhydrid

3.1.1.1. Glutarsäuremonomethylester, 121

Nach AAV 4 aus 114,0 g (1,00 mol) Glutarsäureanhydrid 120 und 33,6 g (1,05 mol) Methanol, Reaktionszeit 24 h. Reinigung durch Destillation.

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. 97-100°C/0,08 Torr (Lit.[152] 157-158°C/27 Torr), Ausbeute 133,2 g (0,91 mol/ 91 %)

IR: 3600-2400 s br (Säure-O-H), 2935 (C-H), 1720, 1690 (C=O), 1190, 1135 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,90 (br qi, J = 6 Hz, 2 H, H-3), 2,43 (br t, J = 6 Hz, 4 H, H-2, H-4), 3,69 (s, 3 H, $COOCH_3$), 11,59 (s, 1 H, COOH)

3.1.1.2. 4-Chlorformylbuttersäuremethylester, 122

Nach AAV 5 aus 131,4 g (0,90 mol) Glutarsäuremonomethylester 121 und 132 ml (216,5 g/1,82 mol) frisch destilliertem $SOCl_2$. Reinigung durch Destillation.

Farblose, stechend riechende Flüssigkeit, Sdp. 73-76°C/3 Torr (Lit.[153] 108-110°C/17 Torr), Ausbeute 142,3 g (0,87 mol/96 %)

^{1}H-NMR: 2,04 (br qi, J = 6 Hz, 2 H, H-3), 2,43 (t, J = 6 Hz, 2 H, H-2), 3,04 (t, J = 6 Hz, 2 H, H-4), 3,71 (s, 3 H, $COOCH_3$)

Die Abwesenheit von Thionylchlorid wird über den Brechungsindex nachgeprüft [98]:

n_D^{20}(122) : 1,4454 (Lit. 1,4438)

n_D^{20}($SOCl_2$): 1,5176 (Lit. 1,5170)

3.1.1.3. 5-Oxovaleriansäuremethylester, 101 [96]

In einem 2-l-Kolben mit Gaseinlaß, Tropftricher und mit Hahn absperrbarem Quecksilberventil werden 41,0 g (339 mmol) destilliertes N,N-Dimethylanilin und 11,0 g 10 %-iges Palladium auf Aktivkohle in 1,25 l über P_2O_5 destilliertem Aceton gerührt. In den Tropftrichter füllt man eine Lösung von 52,6 g (320 mmol)4-Chlorformylbuttersäuremethylester 122 in 150 ml Aceton ein. Man evakuiert die Apparatur vorsichtig, gibt Wasserstoffatmosphäre auf und läßt das Gemisch unter gutem Rühren Wasserstoff aus einer Gasbürette einsaugen, bis die Gasaufnahme nachläßt und der Katalysator beladen ist.

Die Gasbürette wird wieder mit Wasserstoff gefüllt und die Säurechloridlösung zur Katalysatorsuspension getropft. Innerhalb 2-4 h nimmt die Mischung die berechnete Menge H_2 (7,2 l/320 mmol) auf. Man verdrängt den Wasserstoff mit Stickstoff (15 min lang N_2 durchblasen), läßt den Katalysator absitzen, filtriert unter Stickstoffdruck über eine kurze Säule (Al_2O_3 neutral) und engt das Filtrat bei $T \leq 35^{\circ}C$ ein (RV). Das ölige Produktgemisch wird über eine dicke Säule (8 cm Ø, 250 g KG 60, PE/Ether 3/2, nach Durchlauf der ersten gelben Zone mit purem Essigester) chromatographiert. Die Fraktionen werden mit DC untersucht: das Amin läuft voraus (im UV-Licht gut sichtbarer Fleck), dahinter der Aldehyd (Detektion: Platte mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung besprühen, Bereitung der Reagenslösung s. Lit.[101], intensiv gelber Fleck). Die Mischfraktionen werden auf einer kleineren Säule unter gleichen Bedingungen rechromatographiert. Destillation (über einer Spur Toluolsulfonsäure) ist möglich, aber verlustreich.

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 80-85°C/14 Torr (KR), Lit.[153] 100-103°C/23 Torr, Ausbeute 31,4 g (242 mmol/76 %)

IR: 2935 (C-H), 2825,2715 (C-H,Aldehyd), 1730 (C=O), 1429 (CH_2), 1240, 1189, 1158 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,94 (mc, 2 H, H-3), 2,39 (t, J = 7 Hz, 2 H) und 2,59 (t, J = 7 Hz, 2 H, H-2 und H-4), 3,68 (s, 3 H, $COOCH_3$), 9,85 (br s, 1 H, H-5)

3.1.2. 5-Oxovaleriansäuremethylester aus Cyclopentanon

3.1.2.1. 1-Alkoxycyclopentene

3.1.2.1.1. 1-Methoxycyclopenten, 125 [100]

109,2 g (1,30 mol) Cyclopentanon werden mit 159,0 g (1,50 mol) Triethylorthoformiat und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 24 h bei RT gerührt und über eine Füllkörperkolonne mit Kolonnenkopf fraktioniert. Zuerst geht Methylformiat über (32-33°C), dann Methanol (65-66°C). Wenn die Temperatur weiter steigt, stellt man auf totalen Rückfluß, bis sie wieder auf 65°C abgesunken ist und zieht so nachgebildetes Methanol ab. Sinkt die Temperatur nach mehreren sol-

chen Prozeduren nicht mehr auf 65°C, wird zunächst eine kleine Zwischenfraktion von unumgesetztem Orthoester bei 101-102°C und bei 111-113°C der Enolether 125 erhalten.

Farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch, Sdp. 111-113°C (Lit.[100] 112,5-113,5°C), Ausbeute 70,0 g (0,71 mol/55 %)

^{1}H-NMR (CCl_4): 1,7-2,6 (m 6 H, H-3 bis H-5), 3,60 (s, 3 H, OCH_3), 4,38 (br s, 1 H, H-2)

3.1.2.1.2. 1-Ethoxycyclopenten, 126 [99]

Analog 3.1.2.1.1. aus 109,2 g (1,30 mol) Cyclopentanon und 238,0 g (1,50 mol) Triethylorthoformiat. Siedepunkte der Nebenprodukte: Ethylformiat 52-54°C, Ethanol 78-79°C, Triethylorthoformiat 146-148°C (Nachlauf).

Farblose, angenehm riechende Flüssigkeit, Sdp. 126-128°C/760 Torr (Lit.[99] 68-71°C/20 Torr), Ausbeute 90,7 g (0,81 mol/62 %)

IR: 3080 (C-H olef.), 2980, 2950, 2900, 2850 (C-H aliph.), 1642 (C=C), 1370, 1245, 1050. -- ^{1}H-NMR: 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,7-2,1 (m, 2 H, H-4), 2,34 (t, J = 6 Hz, 4 H, H-3, H-5), 3,79 (q, J = 7,5 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4,42 (br s, 1 H, H-2)

3.1.2.2. 5-Oxovaleriansäureester durch Ozonolyse [99]

3.1.2.2.1. 5-Oxovaleriansäuremethylester, 101

Nach AAV 6 aus 28,3 g (289 mmol) 1-Methoxycyclopenten 125 und 16,5 g (340 mmol) Ozon; Zersetzung des Ozonids mit 83,8 g (318 mmol) Triphenylphosphin. Reinigung des Produkts durch Chromatographie auf einer dicken Säule (8 cm Ø, 350 g KG 60, PE/Ether 4/1$^+$ (s.S.127), Analyse über DC (PE/Ether 2/1, UV-Lampe, dann 2,4-DNP: 101 färbt gelb). PPh_3 und etwas unumgesetztes 125 laufen voraus.

Ausbeute 19,3 g (149 mmol/53 %)

Physikalische und spektroskopische Daten s. S.152

3.1.2.2.2. 5-Oxovaleriansäureethylester, 127

Nach AAV 6 aus 44,6 g (310 mmol) 1-Ethoxycyclopenten 126, 16,5 g (340 mmol) Ozon und 90,4 g (345 mmol) Triphenylphosphin. Aufarbeitung analog 3.1.2.2.1.

Blaßgelbe Flüssigkeit, Sdp.94-97°C/14 Torr (KR), Ausbeute 16,9 g (118 mmol/38 %)

IR: 2980, 2940, 2905 (C-H aliph.), 2835, 2730 (C-H,Aldehyd), 1733, 1718 (C=O), 1447 (CH_2), 1376 (CH_3), 1245, 1173 (C-O).

^{1}H-NMR: 1,27 (t, J = 7 Hz, 3 H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1,94 (mc, 2 H, H-3) 2,36 (t, J = 6,5 Hz) und 2,54 (t, J = 6,5 Hz, zus. 4 H, H-2 und H-4), 4,14 (q, J = 7 Hz, 2 H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 9,80 (br s, 1 H, H-5). -- MS: 144 (M^+), 115 (-CHO$^\cdot$), 85 ($-CH_3OOC^\cdot$)

3.1.3. 7-Oxohept-(E)5-ensäureester durch Wittig-Reaktion

3.1.3.1. Formylmethylentriphenylphosphoran, 87 [51]

Zu einer toluolischen Lösung von 124,2 g (450 mmol) Methylentriphenylphosphoran 48 (Darstellung s. S.134) werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren 37,0 g (500 mmol) Ameisensäureethylester getropft. Ein farbloser Feststoff fällt zunächst flockig, später kristallin aus. Man rührt 2 Tage bei RT, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit eiskaltem Ether und Pentan und trocknet an der Ölpumpe. Beim Einengen der Mutterlauge wird eine Nachfällung erhalten , die man analog aufarbeitet.

Farblose bis blaßgelbe Kristalle, Smp. 184-186°C (Lit.[51] 185-187°C, Ausbeute 118,7 g (390 mmol/87 %). Die Substanz liegt als Betain vor (Ph_3P^+-CH=CH-O^-), welches ein (Z/E)-Gemisch bildet (s. ^{1}H-NMR-Daten).

IR: 3045 (C-H olef., arom.), 2760, 2720 (C-H, Aldehyd), 1552 (C O), 1476, 1430 (PPh_3-Gerüst), 1228, 1104, 828, 749, 711, 686. -- ^{1}H-NMR: 3,65 (dd, J_{PH}= 25 Hz, J_{HH}= 3,5 Hz, H-1, (Z)-

Isomer), und 4,06 (dd, J_{PH}= 19,5 Hz, J_{HH}= 10,5 Hz, H-1 (E); zus. 1 H), 7,1-8,1 (m, 15 H, $(C_6\underline{H}_5)_3P$), 8,30 (dd, J_{PH}= 3,5 Hz, J_{HH}= 10,5 Hz, H-2 (E)) und 9,00 (dd, J_{PH}= 38 Hz, J_{HH}= 3,5 Hz, H-2 (Z); zus. 1 H). -- MS: 304 (M^+), 275 ($-CHO^\cdot$) 262 ($Ph_3P\underline{H}^+$).

3.1.3.2. 7-Oxohept-(E)5-ensäureester

3.1.3.2.1. 7-Oxohept-(E)5-ensäuremethylester, 104

Nach AAV 13 aus 17,5 g (135 mmol 5-Oxovaleriansäuremethylester 101 und 45,0 g (148 mmol) Formylmethylen triphenylphosphoran 87, Reaktionszeit 24 h. Aufarbeitung: Einengen im RV (T = 40°C) und Säulenchromatographie (KG 60, PE/EE/Ether 8/1/5$^+$) Analyse: DC (PE/EE/Ether 4/1/5$^+$), Detektion mit 2,4-DNP, 104 nach einigen Minuten orangerot, 101 gelb. Die Mischfraktionen schlägt man zum Produkt, da auf der nächsten Stufe 101 besser abtrennbar ist. Destillative Reinigung über einer Spur Toluolsulfonsäure ist möglich, aber verlustreich und nicht ratsam.

Blaßgelbe, ölige Flüssigkeit, Sdp. 65-75°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 17,2 g ; lt. ^{1}H-NMR Gemisch aus 90 % 104 und 10 % Edukt 101, daher Ausbeute an 104: 15,8 g (101 mmol/75 %)

IR: 2935 (C-H aliph.), 2835, 2725 (C-H,Aldehyd), 1716 (C=O Ester), 1669 (C=O konj. Aldehyd), 1621 (C=C), 1421 (CH_2), 1191, 1148, 1110 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,87 (mc, 2 H, H-3), 2,37 (mc, 4 H, H-2, H-4), 3,71 (s, 3 H, $O\underline{CH}_3$), 6,13 (dd, J_{56}= 15 Hz, J_{57}= 8 Hz, 1 H, H-6), 6,89 (dt, J_{56}= 15 Hz, J_{45}= 6,5 Hz, 1 H, H-5), 9,53 (d, J = 8 Hz, 1 H, H-7). -- MS: 156 (M^+), 155 ($-H^\cdot$), 125 ($-OCH_3^\cdot$)

3.1.3.2.2. 7-Oxohept-(E)5-ensäureethylester, 139

Nach AAV 13 aus 15,6 g (108 mmol) 5-Oxovaleriansäureethylester und 36,2 g (119 mmol) Formylmethylen-triphenylphosphoran 87, Reaktionszeit 24 h. Reinigung analog dem Methylester 104 (s. oben).

Blaßgelbe Flüssigkeit, Ausbeute (an 139) 11,2 g (66 mmol/61 %)

^{1}H-NMR: 1,25 (t, J = 7 Hz, 3 H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1,5-2,6 (m, 6 H, H-2 bis H-4), 4,19 (q, J = 7 Hz, 2 H, $OC\underline{H_2}CH_3$), 6,07 (dd, J_{56} = 15,5 Hz, J_{67} = 7,5 Hz, 1 H, H-6), 6,79 (dt, J_{56} = 15,5 Hz, J_{45} = 6,5 Hz, 1 H, H-5), 9,47 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, H-7). — MS: 170 (M^+), 169 ($-H^\cdot$), 125 ($-OC_2H_5^\cdot$)

Da das Produkt nicht rein erhalten wurde, sind die Mikroanalysendaten ohne Aussagekraft.

3.1.4. 7-Oxo-(±)-trans-epoxyheptansäureester [74]

3.1.4.1. 7-Oxo-(±)-trans-epoxyheptansäuremethylester, 105

17,1 g des Produkts aus 3.1.3.2.1. (15,6 g /100 mmol) 7-Oxohept-(E)5-ensäuremethylester 104 enthaltend) werden einer Lösung von 9,2 g (110 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 250 ml Wasser zugesetzt und auf +7°C abgekühlt (Kühlraum). Das zweiphasige Gemisch wird mit 11,9 ml 30 %-igem Wasserstoffperoxid (105 mmol H_2O_2) versetzt und bei +7°C 40 h intensiv gerührt.

Die Wasserphase wird mit Kochsalz gesättigt und mit 2 x 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden rasch mit je 30 ml gesättigter Eisen(II)-sulfat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, und das Solvens bei T = 40°C im RV abgezogen. Reinigung durch Chromatographie (KG 60, PE/EE/Ether 8/1/5$^+$), DC-Kontrolle (PE/EE/Ether 4/1/5$^+$) mittels 2,4-DNP-Sprühreagens: 105 kräftig orange, später grünbraun (Zersetzung), 104 orangerot, 5-Oxovaleriansäuremethylester 101 (dem Edukt beigemengt) gelb. 101 und 104 können auf dieser Stufe vollständig abgetrennt werden. Kugelrohrdestillation über einer Spur Pyridiniumtosylat ist möglich, aber verlustreich und nicht ratsam.

Fast farblose Flüssigkeit, Sdp. 85-92°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 8,5 g (49 mmol/49 %)

IR: 2935 (C-H aliph.), 2825, 2720 (C-H, Aldehyd), 1723, 1712 (C=O), 1430 (CH_2), 1244, 1206, 1190, 1163 (C-O), 843 (Epoxid-Gerüst). -- ^{1}H-NMR: 1,6-2,0 (m, 4 H, H-3, H-4), 2,2-2,6 (m, 2 H, H-2), 3.1-3,4 (m, 2 H, H-5, H-6), 3,69 (s, 3 H, OCH_3), 9,05 (d, J = 6 Hz, 1 H, H-7). -- MS: 172 (M^+), 129 ($O{=}C^+{-}(CH_2)_3{-}COOCH_3$).

3.1.4.2. 7-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxyheptansäureethylester, 140

Analog 3.1.4.1. aus 11,2 g (66 mmol) 7-Oxohept-(E)5-ensäureethylester 139 mit 6,1 g (73 mmol) $NaHCO_3$ in 200 ml Wasser und 8,2 ml 30 %-igem Wasserstoffperoxid (69 mmol H_2O_2). Aufarbeitung wie beim analogen Methylester 105, s.oben.

Gelbliche Flüssigkeit, Sdp. 94-98°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 4,7 g (25 mmol/38 %)

^{1}H-NMR: 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1,5-2,1 (m, 4 H, H-3, H-4), 2,2-2,7 (m, 2 H, H-2), 2,9-3,5 (m, 2 H, H-5, H-6), 4,17 (q, J = 7,5 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 9,07 (d, J = 6 Hz, 1 H, H-7). -- MS: 186 (M^+), 143 ($O{=}C^+{-}(CH_2)_3COOC_2H_5$)

$C_9H_{14}O_4$	(186,2)	C	ber. 58,05	H	ber. 7,58
			gef. 58,38		gef. 6,97

3.1.5. 9-Oxo-(±)-trans-epoxynon-(E)7-ensäureester

3.1.5.1. 9-Oxo-(±)-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester, 106

Nach AAV 13 (Aufarbeitung A) aus 6,5 g (38 mmol) 7-Oxo-(±)-trans-epoxyheptansäuremethylester 105 und 15,2 g (43 mmol) Formylmethylen-triphenylphosphoran 87, Reaktionszeit 6 h. Chromatographie auf KG 60 mit PE/EE/Ether 8/1/5$^+$, DC-Kontrolle (PE/EE/Ether 4/1/5$^+$) mittels 2,4-DNP-Sprühreagens: 106 färbt rotbraun, 105 orange, nach 1 h grünbraun.

Gelbe, ölige Flüssigkeit, kristallisiert in der Kühltruhe bei -30°C aus, Sdp. 100-105°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 5,8 g (29 mmol/77 %). Das Produkt enthält laut ^{1}H-NMR eine geringe Menge (ca. 5-10 %) des doppelt verlängerten Aldehyds 109, der nicht abtrennbar ist

IR: 2960 (C-H aliph.), 2830, 2740 (C-H,Aldehyd), 1738 (C=O Ester), 1689 (C=O Aldehyd, konj.), 1640 (C=C), 1434 (CH_2), 1247, 1190,1161 (C-O). -- ^{1}H-NMR [400]: 1,61-1,87 (m, 4 H, H-3, H-4), 2,40 (t, J = 7,7 Hz, 2 H, H-2), 2,99 (ddd, J_{45} = 6,3 und 4,5 Hz, J_{56} = 1,8 Hz, 1 H, H-5), 3,37 (dd, J_{67} = 6,7 Hz, J_{56} = 1,8 Hz, 1 H, H-6), 3,68 (s, 3 H, OCH_3), 6,38 (dd, J_{78} = 15,9 Hz, J_{89} = 7,6 Hz, 1 H, H-8), 6,58 (dd, J_{78} = 15,9 Hz, J_{67} = 6,7 Hz, 1 H, H-7), 9,56 (d, J = 7,6 Hz, 1 H, H-9). ^{13}C-NMR: 21,2 (C-3), 31,2 (C-4), 33,4 (C-2), 51,6 (OCH_3), 56,0 (C-6), 61,3 (C-5), 133,7 (C-8), 152,6 (C-7), 173,4 (C-1), 192,4 (C-9). -- MS: 198 (M^+), 129 ($O{=}C^+-(CH_2)_3-COOCH_3$)

3.1.5.2. 9-Oxo-(±)-trans-epoxynon-(E)7-ensäureethylester, 141

Nach AAV 13 (Aufarbeitung A) aus 2,80 g (15 mmol) 7-Oxo-(±)-trans-epoxyheptansäureethylester 140 und 5,20 g (17 mmol) Formylmethylen-triphenylphosphoran 87. Chromatographie-Bedingungen wie beim analogen Methylester 106 (s. S.157)

Gelbes Öl, kristallisiert in der Kühltruhe bei -30°C aus, neigt zur Oligomerisierung; Ausbeute 0,75 g (3,5 mmol/23 %)

^{1}H-NMR: 1,27 (t, J = 7 Hz, OCH_2CH_3), 1,5-2,0 (m, 4 H, H-3, H-4), 2,2-2,6 (m, 2 H, H-2), 2,98 (mc, 1 H, H-5), 3,35 (dd, J_{67} = 6 Hz, J_{56} = 1,5 Hz, 1 H, H-6), 4,14 (q, J = 7 Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5,9-7,0 (m, 2 H, H-7, H-8), 9,59 (d, J = 7 Hz, 1 H, H-9). -- MS: 212 (M^+), 143 ($O{=}C^+-(CH_2)_3-COOC_2H_5$)

Aufgrund der Empfindlichkeit der Substanz konnten keine sinnvollen Elementaranalysendaten erhalten werden.

3.1.6. 11-Oxo-(±)- 5,6-trans-epoxyundeca-(E)7,(E)9-diensäuremethylester, 109

Nach AAV 13 (Aufarbeitung A) aus 2,5 g (12,5 mmol) 9-Oxo-(±)-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106 und 4,25 g (14,0 mmol) Formylmethylen-triphenylphosphoran 87. Das unter glei-

chen Bedingungen wie 106 (s.S.157) chromatographierte Produkt besteht lt. ^{1}H-NMR (Aldehydprotonen) aus ca. 65 % 109, 25 % 106 und ca. 10 % der beiden nächsthöheren Vinylogen. Da das Retentionsverhalten der vier Verbindungen nahezu identisch ist, kann keine bessere Trennung erzielt werden.

Tiefgelbes Öl, erstarrt in der Kühltruhe bei -30°C. Ausbeute 1,1 g, ca. 0,7 g (3,1 mmol/25 %) 109 enthaltend.

IR: 2960 (C-H aliph.), 2850, 2735 (C-H,Aldehyd), 1736 (C=O Ester), 1687 (C=O konj. Aldehyd), 1638 (C=C), 1247, 1191, 1161 (C-O), 1105, 880. -- ^{1}H-NMR [400]: 1,60-1,89 (m, 4 H, H-3, H-4), 2,40 (t, 2 H, H-2), 2,93 (ddd, J_{56} = 1,8 Hz, J_{45} nicht exakt ermittelbar, 1 H, H-5), 3,23 (dd, J_{67} = 7,3 Hz, J_{56} = 1,8 Hz, 1 H, H-6), 3,70 (s, 3 H, OCH_3), 5,99 (dd, J_{78} = 15,3 Hz, J_{67} = 7,3 Hz, 1 H, H-7), 6,17 (dd, J_{910} = 15,3 Hz, J_{1011} = 7,9 Hz, 1 H, H-10), 6,64 (dd, J_{910} = 15,3 Hz, J_{89} = 11,0 Hz, 1 H, H-9), 7,11 (dd, J_{78} = 15,3 Hz, J_{89} = 11,0 Hz, 1 H, H-8), 9,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H, H-11). -- MS: 224 (M^+), 129 ($O{=}C^+{-}(CH_2)_3{-}COOCH_3$)

3.2. Synthese der Phosphoniumsalz- bzw. Phosphonatkomponente

3.2.1. 4-Methoxybut-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumbromid (Modellsubstanz)

3.2.1.1. Tricyclohexylphosphin, 148 [154]

Im 2 l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden 32,0 g (1,33 mol) Magnesiumspäne mit 150 ml Ether überschichtet und 220,0 g (1,35 mol) Cyclohexylbromid in 350 ml Ether so zugetropft, daß das Solvens leicht siedet. Nach beendeter Zugabe kocht man 30 min unter Rückfluß, kühlt die erhaltene Grignard-Lösung auf -15°C ab (Eis-Kochsalz-Bad) und tropft bei dieser Temperatur 54,0 g (0,39 mol) Phosphortribromid in 100 ml Ether zu. Danach wird 1 h bei RT und 1,5 h unter Rückfluß gerührt.

Unter Eiskühlung wird das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 50 g Ammoniumchlorid in 300 ml Wasser hydrolysiert. Man trennt die Phasen, trocknet die organische Schicht mit Natriumsulfat, dekantiert, wäscht das Trockenmittel mit 2 x 50 ml Ether aus und engt die Lösung im RV auf etwa das halbe Volumen ein.

Nun werden 24 ml (30,4 g/0,40 mol) Schwefelkohlenstoff zugesetzt. Beim Rühren scheidet sich das CS_2-Addukt des Phosphins als rotbrauner mikrokristalliner Feststoff ab. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 3 x 100 ml Petrolether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 52,6 g (0,15 mol/ 38 %).

Das Addukt wird in 320 ml abs. Ethanol suspendiert und unter N_2 auf 80°C erhitzt. Im siedenden Ethanol geht das Addukt in Lösung und zersetzt sich (Entfärbung). CS_2 und Ethanol werden abdestilliert, es verbleibt ein farbloses bis schwach gelbliches Öl, das im ÖV von Ethanolresten befreit wird; dabei wird der Rückstand fest. Das erhaltene Tricyclohexylphosphin 148 kann aus Aceton umkristallisiert werden.

Farblose, mäßig luftstabile Kristalle von dumpfem Geruch, Smp. 75-76°C (Lit.[154] 76-78°C), Ausbeute 37,2 g (0,13 mol/ 34 %)

^{1}H-NMR (C_6D_6): 1,1-2,6 (m, 30 H, Ring-C$\underline{H}_2$), 2,6-3,2 (m, 3 h, α-Protonen). -- ^{31}P-NMR (C_6D_6): +9,2. -- MS: 280 (M^+), 198 (-Cyclohexen), 117 ($C_6H_{11}PH_3^+$)

3.2.1.2. 4-Methoxybut-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumbromid, 152

Nach AAV 9 (Aufarbeitung A) aus 4,2 g (15,0 mmol) Tricyclohexylphosphin 148 und 2,5 g (15,0 mmol) 1-Brom-4-methoxybut-2-in 59, Reaktionszeit 3 h bei 60°C, dann 15 h bei RT.

Farblose Mikrokristalle, Smp. 155-157°C, Ausbeute 4,3 g (9,7 mmol/65 %)

^{1}H-NMR: 1,1-2,6 (m, 30 H, Ring-C$\underline{H}_2$), 2,6-3,2 (m, 3 H, α-Ringprotonen), 3,34 (s, 3 H, OCH_3), 3,98 (br d, J_{PH}= 20 Hz, H-1) überlagert: 4,10 (br s, H-4; zus 4 H)

$C_{23}H_{40}BrOP$ (443,5) C ber. 62,30 H ber. 9,09
gef. 62,38 gef. 9,00

3.2.2. Synthese von Undec-(Z)5-en-2-inyl-triorganyl-phosphoniumsalzen

3.2.2.1. 1-Methoxyundec-(Z)5-en-2-in, 143

Nach AAV 12 aus 57,0 g (111 mmol) 1-Trimethylsilyl-5-methoxy-pent-3-inyl-triphenylphosphoniumbromid 65, 11,2 g (112 mmol) Hexanal (unter N_2 destilliert) und 17,2 g (113 mmol) CsF. Reinigung durch KR-Destillation.

Zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Signal bei 9,0 und ein Triplett bei 6,5 ppm, ist durch Aldolkondensation 2-Butyloct-2-enal 146 mit entstanden. Da dieses Produkt die nachfolgende Umsetzung stört, muß es abgetrennt werden. Dazu löst man 2,0 g (10 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin im 10 ml konzentrierter Schwefelsäure, gibt 15 ml Wasser und 75 ml 96 %-iges Ethanol hinzu und gießt zu dieser (noch warmen) Reagenslösung eine Lösung des Gemisches von 143 und 146 in 30 ml Ethanol. Beim Stehen im Kühlschrank fällt das Hydrazon in orangeroten Nadeln quantitativ aus. Man saugt ab, wäscht mit eiskaltem Ethanol, neutralisiert das Filtrat mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, engt im RV auf ca. 1/3 des Volumens ein und extrahiert mit 3 x 40 ml Ether. Die vereinigten Extrakte werden über $CaCl_2$ getrocknet und das Solvens im RV abgezogen; der Rückstand wird KR-destilliert.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 80-85°C/0,8 Torr (KR), Ausbeute 15,3 g (85 mmol/77 %)

IR: 3005 (C-H olef.), 2910, 2840 (C-H aliph.), 1447 (CH_2), 1187 (C-O), 900. -- ^{1}H-NMR: 0,89 (t, 3 H, H-11), 1,31 (mc, 6 H, H-8 bis H-10), 2,04 (mc, 2 H, H-7), 3,00 (mc, 2 H, H-4), 3,35 (s, 3 H, OCH_3), 4,07 (t, J = 2 Hz, 2 H, H-1), 5,46 (mc, 2 H, H-5, H-6). -- GC-MS: (E)5-Isomer von 143, relative Retentionszeit 1,000 (3 %) und 143, RRZ 1,013 (88 %): M^+(180) fehlt, 148 ($-CH_3OH$), 123 ($-C_4H_9^\bullet$), 119 ($-EtOHCH_3^\bullet$),

146, RRZ 1,044 (9 %), 182 (M^+), 139 ($-C_3H_7^\bullet$), 125 ($-C_4H_9^\bullet$)

$C_{12}H_{20}O$ (180,3) C ber. 79,94 H ber. 11,18
gef. 79,32 gef. 10,63

3.2.2.2. 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in, 144

Nach AAV 3 aus 5,3 g (29,0 mmol) 1-Methoxyundec-(Z)5-en-2-in 143 und 14,5 g (73,0 mmol) Jodtrimethylsilan 83. Reinigung durch KR-Destillation.

Farblose, lichtempfindliche Flüssigkeit von stechend süßlichem Geruch, Sdp. 67-70°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 5,5 g (19,9 mmol/69 %)

IR: 3015 (C-H olef.), 2945, 2920, 2850 (C-H aliph.), 1452 (CH_2). -- ^{1}H-NMR: 0,91 (t, 3 H, H-11), 1,31 (mc, 6 H, H-8 bis H-10), 2,02 (mc, 2 H, H-7), 2,96 (mc, 2 H, H-4), 3,70 (t, J = 2,5 Hz, 2 H, H-1), 5,46 (mc, 2 H, H-5, H-6)

$C_{11}H_{17}I$ (276,2), C ber. 47,84 H ber. 6,20
gef. 47,89 gef. 6,15

3.2.2.3. Undec-(Z)5-en-2-inyl-triorganylphosphoniumjodide

3.2.2.3.1. Undec-(Z)5-en-2-inyl-triphenylphosphoniumjodid, 145

Nach AAV 8 (Aufarbeitung A) aus 4,6 g (16,7 mmol) 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144 und 5,3 g (20,2 mmol) Triphenylphosphin. Aus der Mutterlauge fällt binnen je 5 Tagen Material nach und wird wie die Hauptfällung aufgearbeitet.

Blaßgelbe, hygroskopische Kristalle, Smp. 72-75°C (Z.), Ausbeute 7,6 g (14,1 mmol/85 %)

IR: 3060, 3030, 3005 (C-H arom., olef.), 2975, 2945, 2875, 2780 (C-H aliph.), 2240 (C≡C), 1592, 1489, 1443 (PPh_3-Gerüst), 740, 717, 682. -- ^{1}H-NMR [400]: 0,86 (t, J = 7 Hz, 3 H, H-11), 1,20-1,30 (m, 6 H, H-8 bis H-10), 1,87 (br q, J = 7 Hz, 2 H, H-7), 2,84 (mc, 2 H, H-4), 4,43 (dt, J_{PH} = 15,5 Hz,

J_{14}= 2,5 Hz, 2 H, H-1), 5,14 und 5,41 (jeweils dtt, J_{56}= 10,5 Hz, J_{45} und J_{67}= 7,2 Hz, zus. 2 H, H-5, H-6), 7,69-7,94 (m, 15 H, $(C_6\underline{H}_5)_3P$).

$C_{29}H_{32}IP$ (538,5) C ber. 64,69 H ber. 5,99
gef. 64,26 gef. 6,07

3.2.2.3.2. Undec-(Z)5-en-2-inyl-tri-(n-butyl)-phosphoniumjodid, 147

Nach AAV 8 (Aufarbeitung B) aus 2,0 g (10,0 mmol) Tri-(n-butyl)-phosphin und 2,9 g (10,5 mmol) 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144.

Klares, hellbraunes, zähes Öl, Ausbeute 4,1 g (8,6 mmol/86 %)

^{1}H-NMR (CD_3CN): 0,8-1,2 (m, 12 H, δ-Protonen der Butylgruppen, überlagert mit H-11), 1,2-2,1 (m, 20 H, β- und γ-Protonen der Butylgruppen, überlagert mit H-7 bis H-10), 2,1-2,9 (m, 6 H, α-Protonen der Butylgruppen), 3,02 (mc, 2 H, H-4), 3,78 (br d, J_{PH}= 13 Hz, 2 H, H-1), 5,48 (mc, 2 H, H-5, H-6)

Da die Substanz nicht in reiner Form isoliert werden konnte, wurde keine sinnvolle Elementaranalyse erhalten.

3.2.2.3.3. Undec-(Z)5-en-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumjodid, 149

Nach AAV 9 (Aufarbeitung B) aus 4,2 g (15,2 mmol) 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144 und 4,2 g (15,0 mmol) Tricyclohexylphosphin 148, 2 Tage Rühren bei 60°C; das Salz ist in Toluol bei RT löslich.

Blaßgelbe, luftstabile, lichtempfindliche Kristalle, Smp. 84-86°C (Z.), Ausbeute 6,0 g (10,8 mmol/72 %)

^{1}H-NMR: 0,89 (t, 3 H, H-11), 1,0-2,5 (m, 38 H, Ring-C$\underline{H}_2$ überlagert mit H-7 bis H-10), 2,5-3,2 (m, 5 H, α-Ringprotonen überlagert mit H-4), 3,60 (br d, J_{PH}= 13,5 Hz, 2 H, H-1), 5,44 (mc, 2 H, H-5, H-6).

$C_{29}H_{50}IP$ (556,6) C ber. 62,58 H ber. 9,05
gef. 62,70 gef. 8,87

3.2.3 Undec-(Z)5-en-2-inphosphonsäuredimethylester, 151

Nach AAV 10 (Variante A) aus 4,2 g (15,2 mmol) 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144 und 2,8 g (22,6 mmol) Trimethylphosphit 150 in 50 ml Toluol, Reaktionszeit 8 h. Reinigung, Chromatographie auf KG 60, Stufengradientenelution: unumgesetztes 144 mit PE/Ether 1/1, 151 mit Essigester und 156 mit CH_3OH.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 2,5 g (9,7 mmol/65 %)

IR: 3030 (C-H olef.), 2965, 2935, 2865 (C-H aliph.), 1269 (P=O), 1066, 1037 (C-O). -- ^{1}H-NMR[400]: 0,89 (t, 3 H, H-11), 1,22-1,40 (m, 6 H, H-8 bis H-10), 2,02 (q, J = 7,0 Hz, 2 H, H-7), 2,74 (dt, J_{PH}= 22,0 Hz, $J_{1,4}$= 2,6 Hz, 2 H, H-1), 2,89-2,95 (m, 2 H, H-4), 3,82 (d, J_{PH}= 10,7 Hz, 6 H, OCH_3), 5,35-5,48 (m, 2 H, H-5, H-6). -- MS: 258 (M^+), 201 ($-C_4H_9^{\cdot}$), 109 ($O{=}P(OCH_3)_2^+$)

$C_{13}H_{23}OP$	(258,3)	C	ber. 60,45	H	ber. 8,98
			gef. 58,98		gef. 8,86

3.2.4. Synthese von Undeca-2,5-diinyl-tri-(n-butyl)-phosphoniumjodid

3.2.4.1. 1-Methoxyundeca-2,5-diin, 179 [116]

Eine Lösung von 8,7 g (50 mmol) 3-Methoxyprop-1-inylmagnesiumbromid in 30 ml THF (Herstellung s. S.142f.) wird bei RT mit 0,2 g (2 mmol) Kupfer(I)-chlorid versetzt, auf Rückflußtemperatur erhitzt und 5,2 g (28 mmol) 1-Bromoct-2-in 56 in 20 ml THF innerhalb 15 min zugetropft, anschließend wird die Mischung noch 45 min unter Rückfluß gerührt.

Man läßt abkühlen, schüttet das Gemisch auf 50 ml Eiswasser, säuert mit 2n Schwefelsäure an und extrahiert mit 3 x 50 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im RV abgezogen. Der Rückstand wird im KR destilliert.

Blaßgelbe, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 75-85°C/0,5 Torr (KR), Ausbeute 3,5 g (21 mmol/76 %).
IR: 2950, 2925, 2850 (C-H), 1459, 1449 (CH_2), 1113, 1092 (C-O). -- ^{1}H-NMR (CCl_4): 0,96 (t, 3 H, H-11), 1,33 (mc, 6 H, H-8 bis H-10), 2,0-2,4 (m, 2 H, H-7), 3,18 (qi, J = 2 Hz, 2 H, H-4), 3,38 (s 3 H, OCH_3), 4,08 (t, J = 2 Hz, 2 H, H-1). -- MS: 178 (M^+), 146 ($-CH_3OH$), 121 ($-C_4H_9^\circ$)

$C_{12}H_{18}O$ (178,3) C ber. 80,85 H ber. 10,18
gef. 79,14 gef. 9,96

3.2.4.2. 1- Jodundeca-2,5-diin, 180

Nach AAV 3 aus 3,5 g (20,0 mmol) 1-Methoxyundeca-2,5-diin 179 und 7,6 ml (10,6 g/53,0 mmol) Jodtrimethylsilan 83. Reinigung durch Chromatographie (KG 60, PE/Ether 9/1$^+$). KR-Destillation ist möglich, aber von Isomerisierung begleitet.

Blaßgelbe, lichtempfindliche Flüssigkeit, Sdp. 72-76°C/0,02 Torr (KR), Ausbeute 3,7 g (13,5 mmol/68 %)

IR: 2960, 2935, 2875 (C-H), 2240 (C≡C), 1461 (CH_2), 1316, 1150, 761. -- ^{1}H-NMR: 0,90 (t, 3 H, H-11), 1,9-2,3 (m, 2 H, H-7), 3,15 (qi, J = 2,5 Hz, 2 H, H-4), 3,68 (t, J = 2,5 Hz, 2 H, H-1). -- MS: 274 (M^+), 147 ($-I^\circ$)

Da das Produkt sehr empfindlich ist und daher nicht rein isoliert werden konnte, wurden keine sinnvollen Mikroanalysendaten erhalten.

3.2.4.2. Undeca-2,5-diinyl-tri-(n-butyl)-phosphoniumjodid, 181

Nach AAV 8 (Aufarbeitung B) aus 2,4 g (8,8 mmol) 1-Jodundeca-2,5-diin 180 und 1,9 g (9,4 mmol) Tri-(n-butyl)-phosphin.

Hellbraunes, klares Öl, Ausbeute 2,4 g (5,0 mmol/58 %)

^{1}H-NMR: 0,9-1,2 (m, 12 H, δ-Protonen der Butylgruppen überlagert mit H-11), 1,2-2,1 (m, 20 H, β- und γ-Protonen der

Butylgruppen, überlagert mit H-7 bis H-10), 2,1-3,0 (m, 6 H, α-Protonen der Butylgruppen), 3,3-3,0 (m, 2 H, H-4), 3,75 (br d, J_{PH}= 12 Hz, 2 H, H-1)

Da das Produkt nicht in reiner Form gewonnen werden konnte, wurde keine sinnvolle Elementaranalyse erhalten.

3.2.5. Undeca-2,5-diinphosphonsäuredimethylester, 182

Nach AAV 10 (Variante A) aus 3,5 g (12,8 mmol) 1-Jodundeca-2,5-diin 180 und 15,8 g (128,0 mmol) Trimethylphosphit 150, 15 h Rückfluß. Reinigung durch Chromatographie über eine kurze Säule (KG 60, Stufenelution: PE/Ether 1/1$^+$ eluiert wenig Edukt 180, Ether/EE 3/1$^+$ eluiert 182 und einen Teil des mit entstandenen Methanphosphonsäuredimethylesters 156 Das Eluens wird bei T $\leq$ 40°C im RV abgezogen. Da auf der Säule partielle Zersetzung eintritt, wird auf eine weitere chromatographische Reinigung verzichtet und lediglich das Nebenprodukt 156 schonend (35-40°/2,5 Torr) im KR abdestilliert.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 1,9 g (7,4 mmol/58 %)

IR: 2960, 2930 (C-H), 1458 (CH_2), 1260 (P=O), 1056, 1029 (C-O), 857, 823. -- ^{1}H-NMR: 0,92 (t, 3 H, H-11), 1,35 (mc, 6 H, H-8 bis H-10), 2,14 (mc, 2 H, H-7), 2,76 (dt, J_{PH}= 22 Hz, J_{14}= 2,5 Hz, 2 H, H-1), 3,14 (qi, J = 2,5 Hz, 2 H, H-4), 3,85 (d, J_{PH}= 11,5 Hz, 6 H, P-OCH_3). -- MS: 256 (M^+), 199 ($-C_4H_9^{\cdot}$), 109 ($O{=}P(OCH_3)_2^+$)

Da das Produkt nicht rein isoliert werden konnte, sind die erhaltenen Mikroanalysendaten nicht sinnvoll.

3.3. Synthese von Dehydroleukotrien A_4-Estern durch Carbonylolefinierung

3.3.1. (±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 durch in situ-Wittig-Reaktion

Nach AAV 12 aus 1,10 g eines äquimolaren Gemisches von 11-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxyundeca-(E)7,(E)9-diensäuremethylester 109 und 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106 (je 2,60 mmol), 2,60 g (4,84 mmol) 1-Trimethylsilylnon-3-inyltriphenylphosphoniumbromid 56 und 0,80 g (5,26 mmol) CsF. Das Produkt ist ein Gemisch aus 118 und dem kürzeren Vinylogen, (±)-5,6- trans-Epoxyoctadeca-(E)7,(Z)9-dien-12-insäuremethylester 142 im Verhältnis 1:3. Durch Flash-Chromatographie (KG 60, PE/EE 9/1$^+$) wird eine Fraktion mit fast reinem 142 und ein 2:1-Gemisch von 142 und 118 erhalten.

Gelbe, ölige Flüssigkeiten, Gesamtausbeute 0,65 g , davon 0,27 g (0,89 mmol/34.%) isoliertes 142 .

IR: 3025 (C-H olef.), 2955, 2925, 2865 (C-H aliph.), 1732 (C=O), 1453 (CH_2), 1194, 1167 (C-O), 989, 886. -- UV (n-Hexan): 142, 242 nm; 118, 289, 278, 268 (sh) nm. -- ^{1}H-NMR [400]: 142, 0,90 (t, J = 7,1 Hz, 3 H, H-18), 1,25-1,88 (m, 10 H, H-3, H-4, H-15 bis H-17), 2,14 (tt, $J_{14\,15}$= 7,1 Hz, $J_{11\,14}$= 2,1 Hz, 2 H, H-14), 2,37 (t, J = 7,2 Hz, 2 H, H-2), 2,85 (ddd, J_{45}= 6,1 Hz und 5,1 Hz, J_{56}= 2,2 Hz, 1 H, H-5), 3,06 (dq, $J_{10\,11}$= 7,3 Hz, $J_{9\,11}$= $J_{11\,14}$= 2,1 Hz, 2 H, H-11), 3,15 (dd, J_{67}= 8,0 Hz, J_{56}= 2,2 Hz, 1 H, H-6), 3,67 (s, 3 H, OCH_3), 5,40 (dd, J_{78}= 15,2 Hz, J_{67}= 8,0 Hz, 1 H, H-7), 5,48 (dt, $J_{9\,10}$= 10,7 Hz, $J_{10\,11}$= 7,3 Hz, 1 H, H-10), 6,02 (br t, J_{89}= $J_{9\,10}$= 11 Hz, 1 H, H-9), 6,67 (dd, J_{78}= 15,2 Hz, J_{89}= 11,3 Hz, 1 H, H-8); lokalisierbare Signale von 118, 6,03 (dd, J = 11,0 Hz und 10,0 Hz, H-11), 6,46 (dd, J = 15,2 Hz und 11,1 Hz) und 6,49 (dd, J = 14,5 Hz und 11,1 Hz; H-8 und H-9), die anderen Signale sind mit den Peaks von 142 überlagert. MS: 142, 394 (M^+), 129 ($O{=}C^+{-}(CH_2)_3{-}COOCH_3$), 118, 330 ($M^+$).

3.3.2. Synthese von Dehydroleukotrien A_4-Estern durch klassische Wittig- und Horner-Reaktion

3.3.2.1. Modellreaktionen

3.3.2.1.1. Umsetzung von 5-Oxovaleriansäuremethylester 101 mit 4-Methoxybut-2-inyliden-tricyclohexylphosphoran 166 (aus 4-Methoxybut-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumbromid 152); Darstellung von 9-Methoxynona-5,6,7-triensäuremethylester 169/170

Nach AAV 11 aus 4,1 g (9,3 mmol) 4-Methoxybut-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumbromid 152 und 1,7 g (9,3 mmol) Natriumbis(trimethylsilyl)-amid 157 bei -60°C (2 h Rühren), dann 1,3 g (10,0 mmol) 5-Oxovaleriansäuremethylester 101 (15 min bei -60°C nachrühren). Reinigung durch Filtration über eine kurze Säule (KG 60, PE/EE 3/1$^+$). Bei Versuchen einer weiteren Reinigung durch Destillation oder Chromatographie tritt Zersetzung ein. ^{13}C-NMR zeigt, daß das Produkt nicht, wie erwartet, ein (Z/E)-Gemisch der 9-Methoxynon-5-en-7-insäuremethylester 167 und 168, sondern der Butatriene 169/170 ist.

Blaßgelbe, thermolabile Flüssigkeit, Ausbeute 1,5 g (7,7 mmol/83 %)

^{1}H-NMR: 1,5-2,1 (m, 2 H, H-3), 2,1-2,6 (m, 4 H, H-2 bis H-4), 3,34 (s, 3 H, $CH_2OC\underline{H}_3$), 3,71 (s, 3 H, $COOC\underline{H}_3$), 4,10 und 4,00 (2 br s, 2 H, H-9 in beiden Isomeren), 5,62 (mc, 2 H, H-5, H-8). -- ^{13}C-NMR: 23,3/23,5 (C-3 in beiden geometrischen Isomeren), 31,67/31,71 (C-4), 32,0 (beide C-2), 52,0 (beide $COO\underline{C}H_3$), 57,56/57,59 ($CH_2O\underline{C}H_3$), 71,8/72,0 (C-9), 103,6/103,7 und 109,7/109,8 (C-5, C-8), 161,3/161,4 und 163,4/163,6 (C-6, C-7), 173,3 (beide C-1). -- MS: 196 (M^+), 165 ($-OCH_3^\cdot$)

Wegen der Labilität der Verbindung konnten keine sinnvollen Elementaranalysen erhalten werden.

3.3.2.1.2. Synthese von Tetradeca-(E/Z)3,(Z)8-dien-5-in, 164/165

Nach AAV 14 aus 1,55 g (6,0 mmol) Undec-(Z)5-en-2-inphosphonsäuredimethylester 151, 0,15 g (6,2 mmol) Natriumhydrid und 0,40 g (7,0 mmol) Propanal. Reinigung durch Chromatographie (KG 60, PE/EE 5/1). Das Produkt ist lt. ^{13}C-NMR ein Gemisch aus 68 % (E)-Isomer 164 und 32 % (Z)-Isomer 165.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 0,49 g (2,6 mmol/ 43 %).

IR: 3030 (C-H olef.), 2965, 2930, 2865 (C-H aliph.), 2230 (C C), 1464 (CH_2), 961 (C=C(E)). -- ^{1}H-NMR: 0,7-1,7 (m, 10 H, H-1, H-11 bis H-14), 1,7-2,6 (m, 4 H, H-2, H-10), 3,0-3 (mc, 2 H, H-7), 5.1-6,5 (m, 4 H, H-3, H-4, H-8, H-9). -- ^{13}C-NMR: 164, 12,9 (C-1), 13,9 (C-14), 17,6 (C-7) 22,4 (C-13), 25,9 (C-2), 27,0 (C-10), 28,9 (C-11), 31,4 (C-12), 78,7 (C-6), 86,6 (C-5), 108,8 (C-4), 124,0 (C-8), 131,6 (C-9), 144,8 (C-3); 165, 13,3 (C-1), 13,9 (C-14), 17,8 (C-7), 22,4 (C-13), 23,3 (C-2), 27,2 (C-10), 29,1 (C-11), 31,4 (C-12), 76,8 (C-6), 92,4 (C-5), 109,5 (C-4), 124,1 (C-8), 131,4 (C-9), 144,2 (C-3). -- MS: 190 (M^+), 161 ($-C_2H_5^\circ$), 133 ($-C_4H_9^\circ$)

$C_{14}H_{22}$ (190,3) C ber. 88,35 H ber. 11,65
gef. 88,2 gef. 11,52

3.3.2.1.3. Umsetzung von Undeca-2,5-diinphosphonsäuredimethylester-Natriumsalz 184 mit Crotonaldehyd: Synthese von Pentadeca-2,4-dien-6,8-diin, 186

Nach AAV 14 aus 1,10 g (4,3 mmol) Undeca-2,5-diinphosphonsäuredimethylester 182 und 0,11 g (4,6 mmol) Natriumhydrid zum Phosphonat-Anion 184, dann 0,35 g (5,0 mmol) (E)-Crotonaldehyd. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, n-Hexan). Das Produkt ist kein methylenunterbrochenes, sondern ein konjugiertes Diin, wie das Fehlen des Signals bei 3,0 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt.

Farblose Flüssigkeit, Ausbeute 0,49 g (2,6 mmol/43 %)

^{1}H-NMR: 0,90 (m, 3 H, H-15), 1,28 (m, 8 H, H-11 bis H-14), 1,82 (d, J = 6 Hz, 2 H, H-1), 2,31 (mc, 2 H, H-10), 5,2-7,0 (m, 4 H, H-2 bis H-5).

Versuche, aus Undeca-2,5-diinyliden-tri-(n-butyl)phosphoran 183 oder Undeca-2,5-diinphosphonsäuredimethylester-Natriumsalz 184 mit 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106 den 11,12,14,15-Tetradehydroleukotrien A_4-Methylester 178 darzustellen, führten in analoger Weise zu einem durchkonjugierten Produkt (^{1}H-NMR: Methylenunterbrechung fehlt, UV (CH_3CN): 316, 298, 239, 230 nm.)

3.3.2.2. Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester, 95

3.3.2.2.1. (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 aus Undec-(Z)5-en-2-inyltriphenylphosphoniumjodid 145

Nach AAV 11 unter Argon aus 3,8 g (7,1 mmol) Undec-(Z)5-en-2-inyl-triphenylphosphoniumjodid 145 und 1,2 g (6,6 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 (orangerote Ylidlösung), nach 10 min Rühren Zugabe von 1,5 g (7,6 mmol) 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106, nach 1 h Rühren fahlbraune Lösung. Reinigung durch Flash-Chromatographie (KG 60, PE/EE 9/1$^+$). Das Produkt ist laut ^{13}C-NMR ein 2:1-Gemisch aus 95 und (±)-(Z)9-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 158.

Gelbe, ranzig riechende Flüssigkeit, die in der Kühltruhe kristallisiert, Ausbeute 0,76 g (2,3 mmol/35 %)

Spektroskopische Daten von 95 und 158 s. S.172

3.3.2.2.2. (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 aus Undec-(Z)5-en-2-inyl-tri-(n-butyl)-phosphoniumjodid 147

Nach AAV 11 unter Argon bei -78°C aus 4,00 g (8,40 mmol)

Undec-(Z)5-en-2-inyl-tri-(n-butyl)-phosphoniumjodid 147 und 0,95 g (5,20 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 (hellrote Ylidlösung), nach 30 min Rühren Zugabe von 1,00 g (5,10 mmol) 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106, 2 h Rühren bei -78°C (blaß rotbraune Lösung). Reinigung durch Flash-Chromatographie (KG 60, PE/EE 9/1^{+}). Zuerst wird Bu_3PO eluiert, dann 95 im Gemisch mit seinem (Z)9-Isomer 158; 3:1-Gemisch aus 95 und 158 (lt. ^{13}C-NMR).

Ausbeute 0,22 g (0,65 mmol/ 13 %)

Spektroskopische Daten s. S.172

3.3.2.2.3. (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 aus Undec-(Z)5-en-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumjodid 149

Nach AAV 11 unter Argon aus 2,80 g (5,00 mmol) Undec-(Z)5-en-2-inyl-tricyclohexylphosphoniumjodid 149 und 0,90 g (4,90 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 (hell ziegelrote Ylidlösung) Zugabe von 1,05 g (5,30 mmol) 9-Oxo-(±)-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106, und 30 min Nachrühren. (fahlbraun). Reinigung durch Flash-Chromatographie (KG 60, PE/EE 9/1^{+}). Das Produkt besteht aus 94 % 95 und nur 6 % (Z)9-Isomer 158 (^{13}C-NMR).

Ausbeute 0,21 g (0,65 mmol/ 13 %)

Spektroskopische Daten s. S.172

3.3.2.2.4. (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 aus Undec-(Z)5-en-2-inphosphonsäuredimethylester 151

Nach AAV 14 unter Argon bei -15°C aus 2,55 g (10,4 mmol) Undec-(Z)5-en-2-inphosphonsäuredimethylester 151 und 0,25 g (10,4 mmol) NaH (tiefbraune Lösung), dann 2,15 g (10,9 mmol) 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106 (Lösung wird fahlbraun). Reinigung durch Chromatographie

(KG 60, PE/EE 9/1^{+}). Das Produkt ist ein 4:1-Gemisch aus 95 und seinem (Z)9-Isomeren 158 (^{13}C-NMR).

Ausbeute 0,61 g (1,9 mmol/ 19 %)

IR: 3025 (C-H olef.), 2955, 2925, 2860 (C-H aliph.), 2210 (C≡C), 1734 (C=O), 1449, 1437 (CH_2), 1245, 1198, 1170 (C-O), 982, 890. -- UV (CH_3CN): 285 (ε = 32700), 274 nm (ε = 39500) 265 nm (sh, ε = 30000). -- ^{1}H-NMR [400]: 95, 0,89 (t, 3 H, H-20), 1,25-1,41 (m, 6 H, H-17 bis H-19), 1,55-1,73 (m, 2 H, H-3), 1,75-1,85 (m, 2 H, H-4), 2,05 (q, J = 7,0 Hz, 2 H, H-16), 2,33-2,40 (mc, 2 H, H-2), 2,85 (ddd, J_{45} = 5,6 Hz und 4,5 Hz, J_{56} = 2,1 Hz, 1 H, H-5), 3,08 (br d, J_{1314} = 6,4 Hz, 2 H, H-13), 3,11 (dd, J_{67} = 8,1 Hz, J_{56} = 2,1 Hz, 1 H, H-6), 3,67 (s, 3 H, OCH_3), 5,39-5,54 (m, 3 H, H-7, H-14, H-15), 5,62 (dt, J_{910} = 15 Hz, J_{1013} = 2,4 Hz, 1 H, H-10), 6,40 (dd, J_{910} = 15 Hz, J_{89} = 11 Hz, 1 H, H-9), 6,49 (dd, J_{78} = 15,5 Hz, J_{89} = 11 Hz, 1 H, H-8);(aus dem in CD_3CN(400 MHz) gemessenen Spektrum des aus dem Tricyclohexylphosphoniumsalz 149 (s. 3.3.2.2.3) dargestellten 95 können auch H-7, H-14 und H-15 zugeordnet werden: 5,40 (dtt, J_{1415} = 10,8 Hz, J_{1314} = 6,9 Hz, J_{1416} = 1,5 Hz, H-14), 5,48 (dd, J_{78} = 15,2 Hz, J_{67} = 7,8 Hz, H-7), 5,49 (dtt, J_{1415} = 10,8 Hz, J_{1516} = 7,4 Hz, J_{1315} = 1,5 Hz);) 158, 2,07 (q, J = 7,0 Hz, 2 H, H-16), 2,33-2,40 (m, 2 H, H-2), 2,87 (ddd, 1 H, H-5), 3,15 (br d, J_{1314} = 5,8 Hz, 2 H, H-13), 3,19 (dd, J_{67} = 8,2 Hz, J_{56} = 2,1 Hz, 1 H, H-6), 3,68 (s, 3 H, OCH_3), 6,30 (t, J_{89} = J_{910} = 11 Hz, 1 H, H-9), 6,92 (dd, J_{78} = 15,3 Hz, J_{89} = 11 Hz, 1 H, H-8), restliche Signale vom (E)-Isomer 95 überlagert. -- ^{13}C-NMR: 95, 13,9 (C-20), 17,9 (C-13), 21,2 (C-3) 22,4 (C-19), 27,0 (C-16), 28,9 (C-17), 31,2 und 31,3 (C-4, C-18), 33,4 (C-2), 51,4 ($COO\underline{C}H_3$), 57,8 (C-6), 60,4 (C-5), 79,1 (C-12), 92,1 (C-11), 112,8 (C-10), 123,5 (C-14), 131,5 (C-7), 132,0 (C-15), 133,3 (C-8), 139,0 (C-9), 173,4 (C-1); 158, 13,9 (C-20), 18,0 ((C-13), 21,2 (C-3), 22,4 (C-19), 27,0 (C-16), 28,9 (C-17), 31,2 und 31,3 (C-4, C-18), 33,4 (C-2), 51,4 ($COO\underline{C}H_3$), 58,0 (C-6), 60,2 (C-5), 77 (C-12), 95,7 (C-11), 110,7 (C-10),

123,0 (C-14), 131,3 (C-8), 132,0 (C-15), 132,6 (C-7), 137,2 (C-9), 173,4 (C-1). -- MS: 330 (M^+), 301 ($-C_2H_5^\cdot$), 299 ($-OCH_3^\cdot$), 298 ($-CH_3OH$), 201 ($-O{=}C^+-(CH_2)_3COOCH_3$), 129 ($O{=}C^+-(CH_2)_3COOCH_3$)

Die Substanz ist zu empfindlich, als daß sinnvolle Elementaranalysen erhalten werden könnten.

3.3.2.3. Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Ethylester, 159

Nach AAV 11 aus 1,85 g (3,44 mmol) Undec-(Z)5-en-2-inyl-triphenylphosphoniumjodid 145 und 0,60 g (3,28 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157, 2 h Rühren (tief orangefarbige Ylidlösung), dann 0,70 g (3,30 mmol) 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäureethylester 141, 1 h Rühren (fahlorange). Reinigung durch Chromatographie (KG 60, PE/EE 9/1$^+$). Das Produkt ist ein 5:3-Gemisch von 159 und (Z)9-(±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Ethylester 160.

Gelbe, ölige Flüssigkeit von ranzigem Geruch, die in der Kühltruhe kristallisiert, Ausbeute 0,20 g (0,57 mmol/18 %)

^{1}H-NMR: 0,88 (t, 3 H, H-20), 1,0-2,2 (m, 15 H, H-3, H-4, H-16 bis H-19 und $COOCH_2C\underline{H}_3$), 2,2-2,6 (m, 2 H, H-2), 2,7-3,4 (m, 4 H, H-5, H-6, H-13), 4,13 (q, J = 7 Hz, 2 H, $COOCH_2C\underline{H}_3$), 5,2-5,8 (m, 4 H, H-7, H-10, H-14, H-15), 5,9-6,8 (m, 2 H, H-8, H-9). -- ^{13}C-NMR: 159, 13,8 (C-20), 14,1 ($COOCH_2\underline{C}H_3$), 17,8 (C-13), 21,0 (C-3), 22,3 (C-19), 26,9((C-16), 28,8 (C-17), 31,2 (C-4, C-18), 33,2 (C-2), 57,7 (C-6), 59,9 ($COO\underline{C}H_2CH_3$), 60,2 (C-5), 79,0 (C-12), 91,9 (C-11), 112,7 (C-10), 123,4 (C-14), 131,4 (C-7), 131,8 (C-15), 133,2 (C-8), 138,9 (C-9), 173,3 (C-1); 160, 13,8 (C-20), 14,1 ($COOCH_2\underline{C}H_3$), 17,9 (C-13), 21,0 (C-3), 22,3 (C-19), 26,9 (C-16), 28,8 (C-17), 31,2 (C-4, C-18), 33,2 (C-2), 57,7 (C-6), 59,9 ($COO\underline{C}H_2CH_3$), 60,1 (C-5), 77,1 (C-12), 95,5 (C-11), 110,6 (C-10), 123,6 (C-14), 131,2 (C-8), 131,8 (C-15), 132,5 (C-7), 137,1 (C-9), 173,3 (C-1). -- MS: 344 (M^+), 313 ($-OCH_3^\cdot$), 143 ($O{=}C^+-(CH_2)_3COOC_2H_5$).

Da die Substanz sehr labil ist, wurden keine sinnvollen Elementaranalysendaten erhalten.

3.4. Darstellung von 11,12-Didehydroleukotrien E_4-Dimethylester (Diastereomerengemisch, 174-177, s. S.98)

500 mg (2,92 mmol) L-Cysteinmethylester-hydrochlorid 172 werden unter Argon in 35 ml Methanol/Wasser 6/1 gelöst und die Lösung mit Triethylamin auf pH 8,5-9 eingestellt. Man gibt eine Lösung von 458 mg (1,39 mmol) des Gemisches aus (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 und seinem (Z)9-Isomer 158 in 21 ml triethylaminhaltigem (!) Methanol/Wasser 6/1 zu und rührt 16 h bei RT. Die Lösung wird bei $T \leq 35^{\circ}C$ unter N_2 im RV eingeengt, zweimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die Extrakte über $MgSO_4$ getrocknet und der Ether im RV unter N_2 abgezogen. Überschüssiger Cysteinester wird durch Säulenchromatographie in Flash-Technik (KG 60, EE/Et_3N 98/2) abgetrennt, das Produkt läuft voraus.

Gelbes, ranzig riechendes Öl, Ausbeute 560 mg (1,20 mmol/ 87 %)

IR: 3420 br (O-H, N-H), 3010 (C-H olef.), 2945, 2920, 2850 (C-H aliph.), 2205 (C C), 1730 (C=O), 1449, 1429 (CH_2), 1188, 1156, 1076 (C-O), 985. -- UV (CH_3CN): 286 (sh), 275, 263 (sh) nm. -- ^{1}H-NMR [400]: Diastereomerenpaar des (E)9-Isomeren 174/175, 0,89 (mc, 3 H, H-20), 1,22-1,38 (m, 6 H, H-17 bis H-19), 1,48 (mc, 2 H, H-3), 1,67 und 1,81 (2 mc, je 1 H, beide H-4), 2,05 (q, J = 7 Hz, 2 H, H-16), 2,26 (br s, 3 H, O<u>H</u> und N<u>H</u>$_2$), 2,33 (mc, 2 H, H-2), 2,70-2,98 (2 m, H-5 und S<u>C</u>H_2 <u>C</u>H(NH_2)COO<u>C</u>H_3, zus. 3 H), 3,08 (br d, J = 6,4 Hz, 1 H, H-13), 3,37 (dd, J_{67} = 9,8 Hz, J_{56} = 3,7 Hz, H-6 *), 3,46 (mc, 1 H, SCH_2 C<u>H</u>(NH_2)COOCH_3), 3,66 und 3,74 (2 s, 6 H, beide COOC<u>H</u>$_3$), 5,42 (dt, J_{1415} = 11 Hz, J_{1314} = 6,4 Hz, 1 H, H-14), 5,48 (dt, J_{1415} = 11 Hz, J_{1516} = 7,3 Hz, 1 H, H-15), 5,60 (br d, J_{910} = 15,3 Hz, 1 H, H-10), 5,71 (J_{78} = 15,6 Hz, J_{67} = 9,8 Hz,

*): Signal ist einem der beiden Diastereoisomeren zuzuordnen

H-7 *)), 6,18 (J_{910}= 15,3 Hz, J_{89}= 10,7 Hz, 1 H, H-9), 6,50 (dd, J_{78}= 15,6 Hz, J_{89}= 10,7 Hz, 1 H, H-8); Diastereomerenpaar des (Z)9-Isomeren, 176/177 (lokalisierbare Signale, Rest überlagert oder nicht interpretierbar), 3,15 (br d, J = 5,8 Hz, H-13), 6,20 (dd, J_{78}= 15,6 Hz, J_{89}= 11 Hz, H-8), 6,31 (t, J_{89}= J_{910}= 11 Hz, H-9).

Da ein Gemisch von 4 Strukturisomeren mit Nebenprodukten vorliegt, ist das ^{13}C-NMR-Spektrum so komplex, daß eine sinnvolle durchgängige Interpretation nicht möglich ist. Die Aufnahme eines Massenspektrums scheitert an der geringen Flüchtigkeit der Substanzen und -wie auch die Elementaranalysen- an der extremen Empfindlichkeit der Stoffe.

3.5. Synthese von (±)-Leukotrien A_4-Methylester 103

3.5.1. Darstellung von (±)-LTA_4-Methylester 103 aus mit Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 erzeugtem Non-3-inylidentriphenylphosphoran 99

Nach AAV 11 unter Argon aus 520 mg (1,01 mmol) Non-3-inyltriphenylphosphoniumjodid 99a [118] und 183 mg (1,00 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157, 30 min Rühren (kräftig orangerote Ylidlösung), dann 250 mg (1,12 mmol) 11-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxyundeca-(E)7,(E)9-diensäuremethylester 109 (3:1-Gemisch mit 9-Oxo-(±)-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106), 15 min Rühren (fahlbraunrote Lösung). Reinigung durch Chromatographie (KG 60, PE/EE 9/1*)

Gelbes, ranzig riechendes Öl. Ausbeute 98 mg (0,29 mmol/29 %)

Spektroskopische Daten s. S.176

2.5.2. Darstellung von (±)-LTA_4-Methylester 103 aus mit Butyllithium erzeugtem Non-3-inylidentriphenylphosphoran 99

514 mg (1,00 mmol) Non-3-inyltriphenylphosphoniumjodid 99a werden unter Argon in 25 ml sehr trockenem THF suspendiert

und bei -78°C mit einer Spritze 0,64 ml (1,00 mmol) 1,6 molare hexanische n-Butyllithiumlösung zugetropft (orangefarbige Ylidlösung). Nach 20 min Rühren bei -78°C werden 2,0 ml (2060 mg/ 11,48 mmol) absolutes Hexamethylphosphorsäuretriamid zugetropft (Lösung wird tiefrot) und sofort danach 200 mg (0,88 mmol) 11-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxyundeca-(E)7,(E)9-diensäuremethylester 109 (3:1-Gemisch mit 9-Oxo-(±)-5,6-trans-epoxynon-(E)7-ensäuremethylester 106) in 4 ml THF. Man rührt noch 15 min bei -78°C, entfernt die Kühlung und setzt zu der auf +15°C aufgewärmten Lösung ein Gemisch von 100 ml n-Hexan und 25 ml Essigester zu. Man schüttelt einmal intensiv mit Wasser aus, extrahiert die Wasserphase einmal mit 50 ml n-Hexan/Essigester 4/1 und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Man zieht das Lösungsmittel im RV ab und chromatographiert den Rückstand in Flash-Technik (KG 60, n-Hexan/EE 3/1 + 1,25 Vol.-% Triethylamin). Nach Abziehen des Eluens verbleibt ein fester Rückstand, der bei -30°C unter Argon aufbewahrt wird.

Gelbe Kristallmasse von ranzigem Geruch, Smp. 27-29°C, Ausbeute 198 mg (0,60 mmol/68 %) Das Produkt besteht aus 103 (Hauptmenge), seinem(E)11-Isomer, und dem aus 106 hervorgegangenen (±)-5,6-trans-Epoxyoctadeca-(E)7,(E/Z)9,(Z)12-triensäuremethylester 103a.

UV: 290 (ε= 40000), 279 (ε= 51000), 270 nm (ε= 39000). - ^{1}H-NMR (C_6D_6): 0,89 (mc, 3 H, H-20), 1,2-1,4 (m, 8 H, H-3, H-17 bis H-19), 1,61 (mc, 2 H, H-4), 2,0-2,1 (m, H-16),überlagert: 2,08 (t, J = 7,2 Hz, H-2; zus. 4 H), 2,56 (ddd, J_{45}= 6,0 und 5,1 Hz, 1 H, H-5), 2,90 (br t, J = 6,5 Hz, 2 H, H-13), 3,03 (dd, J_{67}= 7,2 Hz, J_{56}= 1,8 Hz, 1 H, H-6), 3,36 (s, 3 H, OCH_3). 5,32 (dd, J_{78}= 15,3 Hz, J_{67}= 7,2 Hz, 1 H, H-7), 5,4-5,5 (m, 3 H, H-12, H-14, H-15), 6,04 (br t, J_{1011}=J_{1112}= 10,7 Hz, 1 H, H-11), 6,12 (dd, J_{910}= 15,2 Hz, J_{89}= 11,6 Hz, 1 H, H-9), 6,34 (dd, J_{78}= 15,3 Hz, J_{89}= 11,6 Hz, 1 H, H-8), 6,57 (dd, J_{910}= 15,2 Hz, J_{1011}= 10,3 Hz, 1 H, H-10). -- ^{13}C-NMR (C_6D_6): 14,3 (C-20), 21,6 (C-), 22,9 (C-19), 26,6 (C-13), 27,6 (C-16),

29,6 (C-17), 31,6 und 31,8 (C-4, C-18), 33,5 (C-2), 51,0 ($O\underline{C}H_3$), 57,9 (C-6), 60,3 (C-5), 127,4 , 128,8 , 129,0 , 131,1 , 131,3 , 132,2 und 134,0 (C-7 bis C-12, C-14, C-15), 172,9 (C-1). -- MS: 332 (M^+), 129 ($O{=}C^+{-}(CH_2)_3{-}COOCH_3$)

Wegen der Zersetzlichkeit der Substanz wurden keine Mikroanalysendaten erhalten.

4. Synthesen im Rahmen der Versuche zur Synthese von 7-Oxo-5(S),6(R)-5,6-epoxyheptansäuremethylester (S,R)-105 aus L-Weinsäure

4.1. Synthese von 2,3-Diacetoxyadipinsäureestern (Bausteine für Norleukotriene)

4.1.1. (R,R)-Diacetylweinsäureanhydrid, (R,R)-197 [155]

In einem 1 Liter-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wird unter magnetischem Rühren und Eiskühlung zu 120 g (0,80 mol) L-Weinsäure (R,R)-187 eine Lösung von 3,6 g konzentrierter Schwefelsäure in 408 g (378 ml/4,00 mol) frisch destilliertem Essigsäureanhydrid getropft. Die Mischung erwärmt sich, ind die Weinsäure geht in Lösung. Nach Ende der Zugabe entfernt man die Kühlung und kocht ca. 15 min am Rückfluß. Die heiße Lösung wird in ein Becherglas geschüttet und 1 h in ein Eisbad gestellt; dabei fällt die Hauptmenge des Produkts aus. Die Kristalle werden abgesaugt, zweimal mit je 60 ml trockenem Benzol gewaschen, in einen 1000 ml-Erlenmeyerkolben umgefüllt und 10 min lang unter Feuchtigkeitsausschluß mit 500 ml kaltem Ether gerührt. Nach erneutem Absaugen wird das Produkt an der Ölpumpe getrocknet.

Farblose Kristalle, Smp. 131-133°C (Lit.[156] 133-134°C), $[\alpha]_D$ +93,7° (c = 1,2/$CHCl_3$)(Lit.[155] 97,2° (c = 0,47/$CHCl_3$), Ausbeute 126 g (0,58 mol/73 %)

IR: 2950 (C-H), 1902, 1828, 1760 (C=O), 1226, 1205, 1127 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 5,85 (s, 2 H, Ringprotonen), 2,23 (s, 6 H, $C\underline{H}_3CO$).

4.1.2. Halbester der Diacetyl-L-Weinsäure

4.1.2.1. (R,R)-Diacetylweinsäuremonomethylester, (R,R)-198 [119]

Nach AAV 4, aber ohne Lösungsmittel, aus 93,0 g (430 mmol) (R,R)-Diacetylweinsäureanhydrid (R,R)-197 und 27,5 g (860 mmol) Methanol. Reinigung durch Umkristallisation ist nicht notwendig.

Farblose Kristallmasse, Smp. 122-125°C (Lit.[119] 124,7°C, korrigiert), $[\alpha]_D$ -18,4° (c = 1,44/CH_3OH)(Lit.[119] -18,4° (c = 2,32/CH_3OH), Ausbeute 103,4 g (417 mmol/97 %).

^{1}H-NMR (DMSO-d^6): 2,16 (s, 6 H, beide CH_3COO), 3,77 (s, 3 H, COOCH_3), 5,6-5,9 (m, 2 H, H-2, H-3), 10,1 (br s, 1 H, COOH). MS: M^+(248) fehlt; 217 (-OCH_3·), 203 (-COOH·)

4.1.2.2. (R,R)-Diacetylweinsäuremonobenzylester, (R,R)-201

Nach AAV 4 aus 37,4 g (173 mmol) (R,R)-Diacetylweinsäureanhydrid (R,R)-197 und 18,7 g (173 mmol) frisch destilliertem Benzylalkohol in Toluol, 8 h bei 90°C. Nach Ende der Reaktion läßt man abkühlen, zieht das Solvens im RV ab und gießt den öligen Rückstand in eine Kristallisierschale, wo er beim Stehen langsam vom Rand her durchkristallisiert. Alkoholreste werden im OV bei 70°C entfernt.

Farblose Kristalle, Smp. 84-86°C, $[\alpha]_D$ +50,0° (c = 1/CH_3OH), Ausbeute 51,6 g (159 mmol/92 %)

IR: 3500-2400 br (Säure-O-H), 2975 (C-H), 1781, 1761, 1746 (C=O), 1254, 1218, 1190 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,96 und 2,18 (2 s, 6 H, beide CH_3COO), 4,8-5,6 (m, 2 H, H-2, H-3), 5,79 (s, 2 H, PhCH_2O), 7,41 (s, 5 H, C_6H_5), 10,53 (br s, 1 H, COOH). -- MS: 324 (M^+), 281 (-CH_3CO·), 264 (-CH_3COOH).

$C_{16}H_{18}O_8$	(338,3)	C	ber. 56,80	H	ber. 5,36
			gef. 56,07		gef. 5,04

4.1.3. (R,R)-Diacetylweinsäuremethylesterchlorid, (R,R)-199 [119]

Nach AAV 5 aus 62,0 g (250 mmol) (R,R)-Diacetylweinsäuremonomethylester (R,R)-198 und 62,0 ml (101,7 g/855 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid, Reaktionszeit 2,5 h. Zur Aufarbeitung wird der Kolben mit der Reaktionsmischung ins Eisbad gestellt, wobei Produkt auszufallen beginnt. Durch Zutropfen von 80 ml Hexan unter Rühren wird (R,R)-199 praktisch vollständig ausgefällt. Nach Absaugen unter N_2 und Waschen mit trockenem Pentan wird die Substanz im ÖV getrocknet.

Farblose, feuchtigkeitsempfindliche Kristalle, Smp. 106-107°C (Lit.[119] 108,5°C, korrigiert) $[\alpha]_D$ -36,0° (c = 1,13/$CHCl_3$), (Lit.[156] -37,8° (c = 6,0/$CHCl_3$)), Ausbeute 61,6 g (231 mmol/93 %)

IR: 2955 (C-H), 1753 (C=O), 1200 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 2,22 (s, 6 H, beide CH_3COO), 3,83 (s, 3 H, COOCH_3), 5,8-6,0 (m, 2 H, H-2, H-3). --

Bei der analogen Umsetzung von (R,R)-Diacetylweinsäuremonobenzylester (R,R)-201 mit $SOCl_2$ entstehen Benzylchlorid und (R,R)-Diacetylweinsäureanhydrid (R,R)-197.

4.1.4. (R,R)-Diacetylthreuronsäuremethylester, (R,R)-200 [119]

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und möglichst tief reichendem Gaseinleitungsrohr werden 32,0 g (120 mmol) (R,R)-Diacetylweinsäuremethylesterchlorid (R,R)-199 in 60 ml Xylol gelöst und 5,0 g 10 %-iges Palladium auf Bariumsulfat in der Lösung suspendiert. Auf dem Rückflußkühler ist eine Gashaube aufgesetzt, aus der ein PVC-Schlauch in eine Sicherheitswaschflasche und weiter in eine Waschflasche führt, die mit 120 ml 1n Natronlauge gefüllt ist. Die Lauge ist mit einigen Kristallen Phenolphthalein versetzt, das zunächst (pH 14) farblos ist. Nun wird in zügigem Strom Wasserstoff durch die Reaktionsmischung geleitet und diese auf 140°C erhitzt. Der bei der Reaktion von (R,R)-199 mit H_2

freiwerdende Chlorwasserstoff wird von der Lauge in der Waschflasche neutralisiert, was sich zunächst in einer Violettfärbung der Lösung bemerkbar macht. Wenn die Farbe wieder verblaßt, ist die Reaktion vollständig (ca. 5 h). Man verbläst den Wasserstoff mit N_2, saugt aus der noch heißen Suspension den Katalysator über Celite ab und läßt das Filtrat unter Rühren langsam abkühlen. Dabei fällt der Aldehyd feinkristallin aus und wird abgesaugt sowie an der Ölpumpe getrocknet.

Farbloses Kristallpulver von süßlichem Geruch, Smp. 82-84°C, (Lit.[119] 85-86°C), $[\alpha]_D$ -54,5° (c = 1,5/CH_3OH)(Lit.[119] -55,2° (c = 3,31/CH_3OH), Ausbeute 22,0 g (95 mmol/79 %)

IR: 2980, 2960 (C-H aliph.), 2840 (C-H, Aldehyd), 1736 (C=O), 1253, 1212 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 2,16 und 2,23 (2 s, 6 H, beide $C\underline{H}_3COO$), 3,78 (s, 3 H, $COOC\underline{H}_3$), 5,65 und 5,71 (2 d, J = 2 Hz, 2 H, H-2, H-3), 9,53 (s, 1 H, $C\underline{H}O$). -- MS: 233 (M^+ + 1), 203 (-CHO°), 173 (-AcO° oder -$COOCH_3$°)

4.1.5. Synthese von 2,3-Diacetoxyhex-4-endisäurediestern

4.1.5.1. Tert.-Butoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran, 206 [157]

26,2 g (100 mmol) Triphenylphosphin und 21,5 g (110 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester werden in 250 ml trockenem Toluol 16 h am Rückfluß gekocht, wobei tert.-Butoxycarbonylmethyl-triphenylphosphoniumbromid ausfällt, das nach dem Abkühlen abgesaugt und im ÖV getrocknet wird. Das Salz wird in einem 2 l-Becherglas in der nötigen Menge Wasser gelöst, die Lösung mit 200 ml Toluol überschichtet und ein KPG-Flügelrührer so eingesetzt, daß das Rührblatt in der Phasengrenze steht. Dann wird so lange 2,5 n wäßrige Natronlauge zugetropft, bis die wäßrige Phase gegen Phenolphthalein alkalisch reagiert. Man trennt die Phasen, extrahiert die Wasserphase mit 100 ml Toluol und trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$. Nach Abziehen des Solvens im RV verbleibt das Phosphoran 206 als blaßgelbe Kristallmasse.

Die Verbindung kann aus Essigester/Petrolether umkristallisiert werden.

Blaßgelbe Kristalle, Smp. 152-154°C (Lit.[157] 150-153°C), Ausbeute 26,8 g (71 mmol/75 %)

^{1}H-NMR: 1,24 (s, 9 H, $COOC(CH_3)_3$), 2,76 (br s, 1 H, P-CH-CO), 7.3-8,0 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$).

4.1.5.2. 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyhex-4-endisäurediester

4.1.5.2.1. 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyhex-4-endisäuredimethylester, (R,S)-207

Nach AAV 13 (Aufarbeitung B) aus 3,5 g (15,0 mmol) (R,R)-Diacetylthreuronsäuremethylester (R,R)-200 und 5,0 g (15,0 mmol) Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran 205 in 18 h bei 80°C. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, Ether). Das Produkt wird beim Trocknen im ÖV fest.

Farblose Kristalle, Smp. 49-51°C, $[\alpha]_D$ -17,0° (c = 0,8/CH_3OH) Ausbeute 2,8 g (9,7 mmol/65 %)

IR: 2950, 2920 (C-H), 1743 (C=O isoliert), 1722 (C=O konjugiert), 1215 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 2,13 und 2,18 (2 s, 6 H, beide CH_3COO), 3,78 (s, 6 H, beide $COOCH_3$), 5,32 (d, J = 3,2 Hz, 1 H, H-2), 5,8-7,1 (m, 3 H, H-3 bis H-5). -- MS: 288 (M^+), 246 (-Keten), 215 ($-CH_2COOCH_3^\bullet$)

$C_{12}H_{16}O_8$ (288,3) C ber. 50,00 H ber. 5,59
gef. 49,32 gef. 5,52

4.1.5.2.2. 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyhex-4-endisäure-1-methyl-6-tert.-butylester, (R,S)-208

Nach AAV 13 (Aufarbeitung B) aus 4,7 g (20 mmol) (R,R)-Diacetylthreuronsäuremethylester (R,R)-200 und 7,5 g (20 mmol) tert.-Butoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran 206 in 7 h bei 80°C. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, Ether). Das Produkt wird beim Trocknen im ÖV fest.

Farblose Kristalle, Smp. 59-60°C, $[\alpha]_D$ -11,5° (c = 1,17/CH_3OH), Ausbeute 5,8 g (14,9 mmol/75 %)

IR: 2975, 2925 (C-H), 1746 (C=O isoliert), 1709 (C=O konjugiert), 1216 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,5 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 2,12 und 2,18 (2 s, 6 H, beide CH_3CO), 3,77 ($COOCH_3$), 5,30 (d, J = 3,2 Hz, 1 H, H-2), 5,8-7,0 (m 3 H, H-3 bis H-5). -- MS: 330 (M^+), 299 ($-OCH_3^\cdot$), 215 ($-CH_2COOtBu^\cdot$)

$C_{16}H_{22}O_8$ (330,3) C ber. 54,54 H ber. 6,71
gef. 54,18 gef. 6,52

4.1.6. 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyadipinsäurediester

4.1.6.1. 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyadipinsäuredimethylester, (R,S)-209

In einem Rundkolben mit Gaseinlaß und einem per Hahn absperrbaren Quecksilberventil werden 2,00 g (8,5 mmol) 2(R),3(S)-2,3-diacetoxyhex-4-endisäuredimethylester (R,S)-207 in 60 ml Diethylether/Ethanol 1/1 gelöst, 0,50 g 5 %-iges Palladium auf Aktivkohle zugegeben, der Stickstoff mit Wasserstoff verdrängt und das Reaktionsgemisch 3 h gerührt, wobei es aus einer Gasbürette 250 ml (11,2 mmol) H_2 aufnimmt.(zu hohe Aufnahme offenbar durch Leckrate bedingt). Man spült 5 min mit N_2, filtriert den Katalysator ab, entfernt das Solvens im RV und chromatographiert auf Kieselgel 60 mit Ether.

Farbloses Öl, wird im Kühlschrank fest. $[\alpha]_D$ -24,7° (c = 0,6/CH_3OH), Ausbeute 1,65 g (6,9 mmol/81 %)

IR: 2945 (C-H), 1737 (C=O), 1429 (CH_2), 1209 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,5-2,6 (m, H-4, H-5), überlagert: 2,09 und 2,22 (2 s, beide CH_3COO; zus. 10 H), 3,72 und 3,77 (2 s, 6 H, beide $COOCH_3$), 5,16 (d, J= 3,3 Hz, 1 H, H-2), 5,42 (dt, J_{34} = 6,7 Hz, J_{23} = 3,3 Hz, 1 H, H-3). -- MS: 291 (M^+ + 1), 231 (-AcO° oder - $COOCH_3^\cdot$), 159 ($AcOCH^+-CH_2COOCH_3$)

$C_{12}H_{18}O_8$ (290,4) C ber. 49,65 H ber. 6,25
gef. 49,79 gef. 6,00

4.1.6.2. 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyadipinsäure-1-methyl-6-tert.-butylester, (R,S)-210

Analog 4.1.6.1. aus 3,75 g (13,0 mmol) 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyhex-4-endisäure-1-methyl-6-tert.-butylester (R,S)-208 und 0,65 g Pd/C (5 %) mit 290 ml (13,0 mmol) H_2. Reinigung durch Chromatographie (KG 60, Ether). Beim Trocknen im ÖV wird das Produkt fest.

Farblose Kristalle, Smp. 29-31°C, α_D -22,0° (c = 1,03/CH_3OH), Ausbeute 2,30 g (7,9 mmol/61 %)

IR: 2980 (C-H), 1743 (C=O), 1435 (CH_2), 1216 (C-O). -- ^{1}H-NMR: 1,43 (s, 9 H, $COOC(C\underline{H}_3)_3$), 1,6-2,6 (m, H-4, H-5), überlagert: 2,01 und 2,31 (2 s, beide $C\underline{H}_3COO$; zus. 10 H), 3,68 (s, 3 H, $COOC\underline{H}_3$), 5,00 (d, J_{23} = 3,0 Hz, 1 H, H-2), 5,30 (dt, J_{34} = 6,2 Hz, J_{23} = 3,0 Hz, 1 H, H-3). -- MS: 332 (M^+), 273 (-AcO° oder -$COOCH_3$°), 259 (-OtBu°)

$C_{15}H_{24}O_8$ (332,4) C ber. 54,21 H ber. 7,28
gef. 53,66 gef. 7,26

4.2. Synthese von 1-Trimethylsilyl-2-alkoxycarbonylethyl-triphenylphosphoniumbromiden

4.2.1. 1-Trimethylsilyl-2-methoxycarbonylethyl-triphenylphosphoniumbromid, 203

Nach AAV 7 aus 8,1 g (23,5 mmol) Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11 und 3,7 g (25,6 mmol) Bromessigsäuremethylester.

Farbloses, kaum hygroskopisches Kristallpulver, zersetzt sich ab ca. 60°C, ohne zu schmelzen (Braunfärbung), Ausbeute 9,3 g (18,5 mmol/80 %)

^{1}H-NMR ($CD_3CN/CDCl_3$ 1/1): -0,11 (s, 9 H, $Si(C\underline{H}_3)_3$), 2,5-4,1 (m, H-1, H-2), überlagert: 3,61 (s, $COOC\underline{H}_3$; zus. 6 H), 7,2-8,3 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$).

$C_{25}H_{30}OPSi$ (421,6) C ber. 71,69 H ber. 7,17
gef. 70,29 gef. 6,85

4.2.2. 1-Trimethylsilyl-2-ethoxycarbonylcarbonyl-ethyl-triphenylphosphoniumbromid 204

Nach AAV 7 aus 8,1 g (23,2 mmol) Trimethylsilylmethylen-triphenylphosphoran 11 und 4,3 g (25,7 mmol) Bromessigsäureethylester.

Farbloses Kristallpulver, zersetzt sich ab ca. 70°C, ohne zu schmelzen, Ausbeute 10,6 g (20,5 mmol/89 %)

^{1}H-NMR ($CD_3CN/CDCl_3$ 1/1): -0,08 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3 H, $COOCH_2CH_3$), 2,7 bis 3,1 (m, 2 H, H-2), 3,66 (ddd, J_{PH}= 19,5 Hz, J_{12}= 6 Hz und 4,5 Hz, 1 H, H-1), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2 H, $COOCH_2CH_3$), 7,5-8,1 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$).

$C_{26}H_{32}OPSi$ (435,6) C ber. 71,69 H ber. 7,40
gef. 69,95 gef. 7,24

5. Synthese und Umsetzungen von 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholanen

5.1. Synthese von DL-Butan-(1,2);(3,4)-diepoxid

5.1.1. DL-2,3-Dibrombutan-1,4-diol, 214 [125]

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer werden unter Eis-Kochsalz-Kühlung und gutem Rühren 160 g (1,00 mol) Brom in 350 ml Methylenchlorid zu 88 g (1,00 mol) But-(Z)2-en-1,4-diol in 500 ml Methylenchlorid so zugetropft, daß die Innentemperatur 5°C nicht übersteigt. Es scheidet sich wenig braunes Öl ab, von dem man abdekantiert. Beim Einengen des Überstands im RV scheidet sich 214 kristallin ab. Man löst den Feststoff in Benzol, kocht mit Aktivkohle am Rückfluß, filtriert durch zwei ineinandergestellte Faltenfilter und zieht das Solvens im RV ab.

Blaßgelbe, wachsartige Kristallnadeln, Smp. 87-89°C (Lit.[125] 89,5-90,5°C), Ausbeute 207 g (0,84 mol/84 %)

^{1}H-NMR: 3.71 (s, OH), überlagert: 3,80 (d, J = 6,5 Hz, H-1, H-4; zus. 6 H), 4,41 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, H-2, H-3)

5.1.2. DL-Butan-(1,2);(3,4)-diepoxid, 212 [125]

58,6 g (236 mmol) DL-2,3-Dibrombutan-1,4-diol 214 werden in 200 ml trockenem Ether gelöst, mit 22,0 g (550 mmol) fein gepulvertem NaOH versetzt und unter gutem Rühren 3 h am Rückfluß gekocht. Da die Base allmählich mit abgeschiedenem NaBr verklumpt, werden noch 4,0 g (100 mmol) NaOH zugesetzt und 1 h am Rückfluß weitergekocht. Man dekantiert vom Feststoff ab, entfernt den Ether im RV ohne Erwärmen und destilliert den Rückstand im KR.

Farbloses Öl, kristallisiert in der Kühltruhe aus, Sdp. 70-80°C/60 Torr (KR) (Lit.[125] 44,5°C/13 Torr), Ausbeute 11,9 g (138 mmol/59 %)

IR: 3065, 3000, 2940 (C-H), 1312; 1258, 1242 (Epoxid-Gerüst), 914, 880, 869, 840, 801. -- ^{1}H-NMR: 2,81 (mc, H-1 bis H-4).

5.2. Synthese 5-substituierter 2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholane [131]

5.2.1. 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan, 223

Zu einer Lösung von 27,6 g (100 mmol) Methylentriphenylphosphoran 48 (s. S.134) in 300 ml Ether gibt man 14,0 ml (11,6 g/ 200 mmol) Propylenoxid und rührt 10 Tage bei RT. Ein farbloser Feststoff scheidet sich ab, der abgesaugt, mit je 50 ml kaltem Ether und Pentan gewaschen und im ÖV getrocknet wird. Das Produkt kann aus n-Hexan umkristallisiert werden.

Farblose Kristalle, Smp. 122°C, Ausbeute 29,8 g (89 mmol/ 89 %)

IR: 3065 (C-H arom.), 2965, 2925, 2865 (C-H aliph.), 1591, 1487, 1440 (PPh_3-Gerüst), 1118, 1091, 749, 722, 701. -- ^{1}H-NMR: 1,10 (d, J = 5,5 z, 3 , CH_3), 1,3-1,9 (m, 2 H, H-4), 2,0-3,1 (m, 2 H, H-3), 3,39 (sp, $J_{PH} = J_{vic} = 5,5$ Hz, 1 H, H-5),

7,1-7,6 (m, 15 H, $(C_6\underline{H}_5)_3P$). -- ^{31}P-NMR ($CDCl_3$): -53,2 (pentavalenter Phosphor); (DMSO-d^6): -54,1 (pentavalenter Phosphor der Ringform), +24,3 (vierbindiger Phosphor im 3-Oxyphosphoniumsalz, s. S.114). -- MS: M^+(334) fehlt, 333, 319, 290, 279, 277, 262, 257, 215, 201, 183 (Interpretation s. Formelbild 40, S.119)

$C_{22}H_{23}OP$ (334,4) C ber. 79,02 H ber. 6,93
gef. 80,05 gef. 6,97

5.2.2. 2,2,2-Triphenyl-5-oxiranyl-1,2-oxaphospholan, 224

Analog 5.2.1. aus 8,3 g (30 mmol) Methylentriphenylphosphoran 48 (S.134) und 2,6 g (30 mmol) DL-Butan-(1,2);(3,4)-diepoxid 212 in 130 ml Ether. ^{31}P-NMR weist das Produkt als Gemisch von zwei Verbindungen aus; die Lage der Signale deutet an, daß 5,5'-bis-(2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholan) 225 mit entstanden ist.

Farbloses Kristallpulver, Smp. 170-174°C (Z.), Ausbeute 8,5 g (55:45-Gemisch aus 224 und 225)

IR: 3060 (C-H arom.), 2935, 2835 (C-H aliph.), 1481, 1432 (PPh_3-Gerüst), 1116, 1072, 743, 720, 693, 662. -- ^{1}H-NMR (C_6D_6): 1,2-2,0 (m, H-3, H-4), 2,0-2,8 (m, Epoxy-Protonen), 2,8-3,3 (m, H-5), 6,9-7,7 (m, $(C_6\underline{H}_5)_3P$). -- ^{31}P-NMR (C_6D_6): -57,5 (P^V von 225), -54,8 (P^V von 224); (C_5D_5N): -56,8 (P^V, 225), -54,9 (P^V, 225 halbgeöffnet, vgl. S.119), -54,2 (P^V, 224), +29,8 (P^{IV}, offenkettige Form von 225), +29,9 (P^{IV}, offenkettige Form von 224), +30,3 (P^{IV}, 225 halbgeöffnet). -- MS (70°C): M^+(362) fehlt, 361 (M^+-H), 319 (-Epoxid$^\cdot$), 285 (-$C_6H_5^\cdot$), 262 (Ph_3P^+), 215 (2,2-Diphenyloxaphosphiran-Kation), 201 ($Ph_2P-CH_2^+$)

Da ein Gemisch zweier Produkte vorliegt, sind keine sinnvollen Elementaranalysendaten zu erhalten.

5.2.3. 5,5'-bis-(2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholan), 225

Analog 5.2.1.aus 13,8 g (50,0 mmol) Methylentriphenylphosphoran 48 (S.134) und 2,2 g (2,50 mmol) DL-Butan-(1,2);(3,4)-

diepoxid 212 in 200 ml Ether.

Farbloses Kristallpulver, Smp. 221-223°C, Ausbeute 9,9 g (15,5 mmol/62 %)

^{1}H-NMR (C_6D_6): 1,2-2,0 (m, 8 H, H-3, H-4, H-3', H-4'), 3,20 (mc, 2 H, H-5, H-5'), 6,9-7,7 (m, 30 H, $(C_6H_5)_3P$). -- ^{31}P-NMR (C_6D_6): -57,4 (pentavalenter Phosphor). -- MS (160°C): M^+(638) fehlt, 561 ($-C_6H_5^+$), 319 (2,2,2-Triphenyl-1,2-oxaphospholan-5-Kation), 242 (5,5'-bis-(2,2-Diphenyl-1,2-oxaphospholan -dikation), 215 (2,2-Diphenyloxaphosphiran-Kation)

$C_{42}H_{40}O_2P_2$ (638,7) C ber. 78,98 H ber. 6,31
gef. 80,06 gef. 6.54

5.3. Umsetzungen mit 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223

5.3.1. Ringöffnung zu 3-Oxyphosphoniumsalzen

5.3.1.1. 3-Hydroxybutyl-triphenylphosphoniumchlorid, 230 [133]

In eine Lösung von 16,7 g (50 mmol) 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 in 100 ml THF wird solange etherische HCl eingetropft, bis kein Salz mehr ausfällt. Der Niederschlag wird unter N_2 abgesaugt, mit 3 x 50 ml Ether gewaschen und im HV getrocknet.

Farbloses Kristallpulver, Smp. 243-244°C, Ausbeute 18,5 g (50 mmol/quant.)

IR: 3400 br (O-H), 3065 (C-H arom.), 2900, 2870 (C-H aliph.), 1488, 1440 (PPh_3-Gerüst), 1112, 1060, 738, 720, 686. -- ^{1}H-NMR: 1,33 (d, J = 6,5 Hz, 3 H, H-4), 1,5-2,2 (m, 3 H, H-2 und OH), 3,6-4,6 (m, 3 H, H-1, H-3), 7,6-8,0 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$). ^{31}P-NMR: + 24,0 (P^{IV}). -- MS: 333 (M^+ des Kations -2 H), 319 (Kation-CH_4), 289 ($Ph_3P-C_2H_5^+$), 257 ($-C_6H_6$)

$C_{22}H_{24}ClOP$ (370,9) C ber. 71,25 H ber. 6,52
gef. 70,44 gef. 7,18

5.3.1.2. 3-Trimethylsilyloxybutyl-triphenylphosphonium-chlorid, 231

Zu einer Lösung von 11,5 g (34,4 mmol) 2,2,2-Trimethyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 in 100 ml THF wird eine Lösung von 4,34 ml (3,7 g/34,4 mmol) Chlortrimethylsilan in 30 ml THF getropft und über Nacht gerührt, wobei das Salz als voluminöser Feststoff ausfällt. Man saugt ab, wäscht mit Pentan und trocknet im ÖV. Aus der Mutterlauge fällt beim Einengen im RV öliges Produkt nach, das beim Trocknen im ÖV zu einem glasartigen, amorphen Schaum erstarrt.

Farbloser Feststoff, Smp. 271-274°C (Z.), Ausbeute 12,0 g (27,0 mmol/79 %)

^{1}H-NMR: 0,14 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 1,24 (d, 3 H, H-4), 1,83 (mc, 2 H, H-2), 3,72 und 4,15 (2 mc, zus. 3 H, H-1, H-3), 7,5-8,0 (m, 15 H, $(C_6H_5)_3P$). -- MS: 407 (M^+ des Kations), 289 ($Ph_3P-C_2H_5^+$), 73 ($SiMe_3^+$).

Offenbar aufgrund der hydrolytischen Abspaltung der Trimethylsilylgruppe wurden keine sinnvollen Elementaranalysen erhalten.

5.3.2. Synthese von Homoallylalkoholen durch direkte Wittig-Reaktion von 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,1-oxaphospholan 223 mit Aldehyden [130)]

5.3.2.1. 1-Phenylpent-1-en-4-ol, 134/135

Nach AAV 13 (Aufarbeitung B) aus 5,20 g (15,5 mmol) 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 und 6,60 g (62,2 mmol) destilliertem Benzaldehyd, 8 h Rückfluß in THF. Reinigung durch Ausfrieren der Hauptmenge Ph_3PO mit Hexan/Ether 1/1 und KR-Destillation.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 68-73°C/0,05 Torr, Ausbeute 0,39 g (2,4 mmol/15 %) als 2:1-Gemisch aus 1-Phenylpent-(Z)1-en-4-ol 234 und dem (E)1-Isomer 235.

IR: 3360 br (O-H), 3075, 3035 (C-H arom. olef.), 2980, 2970 (C-H aliph.), 1602, 1581, 1495 (Aromat), 1451 (CH_2), 1069

(C-O), 742, 683 (monosubstituierter Aromat). -- ^{1}H-NMR: 1,20 (d, J = 7 Hz, 3 H, H-5), 2,40 (mc, 3 H), überlagert: 2,45 (br s, OH; zus. 3 H), 3,90 (sx, J = 7 Hz, 1 H, H-4), 5,71 (dt, J_{12} = 12 Hz, J_{23} = 7 Hz, 1 H, H-2), 6,56 (br d, J = 12 Hz, 1 H, H-1), 7,4 (mc, 5 H, C_6H_5). -- ^{13}C-NMR: 234, 22,9 (C-5), 37,9 (C-3), 67,7 (C-4), 125,9 und 126,5 (C-para und C-1), 128,0 und 128,5 (C-ortho, C-meta), 131,0 (C-2), 137,0 (C-ipso); 235, 22,7 (C-5), 42,7 (C-3), 67,2 (C-4), 126,1 und 127,0 (C-para und C-1), 128,1 und 128,3 (C-ortho, C-meta), 132,8 (C-2), 137,0 (C-ipso)

$C_{11}H_{14}O$ (162,2) C ber. 81,44 H ber. 8,70
gef. 79,63 gef. 8,48

5.3.2.2. 5-Hydroxyhex-2-ensäuremethylester, 239/240

Nach AAV 13 (Aufarbeitung A) aus 9,50 g (28,4 mmol) 2,2,2-Triphenyl-5-methyl-1,2-oxaphospholan 223 und 4,00 g (45,4 mmol) frisch über p-Toluolsulfonsäure destilliertem Glycoxylsäuremethylester 238 in Toluol, 6 h Rückfluß. Reinigung durch Säulenchromatographie (KG 60, CH_2Cl_2)

Farblose Flüssigkeit von fruchtigem Geruch, Ausbeute 0,68 g (18 %). Das Produkt ist laut GC und ^{13}C-NMR ein Gemisch aus 5-Hydroxyhex-(E)2-ensäuremethylester 239, seinem (Z)2-Isomer 240 und dem aus 240 durch Abspaltung von Methanol hervorgegangenen 6-Methyl-5,6-dihydro-α-Pyron („Parasorbinsäure") 241 im Verhältnis 5:3:2.

IR: 3390 br (O-H), 2950 (C-H), 1706 (C=O konjugiert), 1638 (C=C), 1430 (CH_2), 1243, 1198, 1160 (C-O). -- ^{13}C-NMR: 239, 23,2 (C-6), 41,8 (C-4), 51,5 ($COO\underline{C}H_3$), 66,6 (C-5), 123,2 (C-2), 145,5 (C-3), 166,8 (C-1); 240, 23,4 (C-6), 38,2 (C-4), 51,2 ($COO\underline{C}H_3$), 67,3 (C-5), 121,2 (C-2), 146,4 (C-3), 167,2 (C-1); 241, 20,7 ($\underline{C}H_3$), 31,0 (C-4), 74,4 (C-5), 121,2 (C-2), 145,1 (C-3), 166,8 (C-1). -- MS: 239/240, M^+(144) fehlt, 143 (M^+-H), 127 (-OH°), 59 ($COOCH_3^+$); 241, 112 (M^+), 97 ($-CH_3^\cdot$), 69 ($-CH_3CO^\cdot$)

Wegen der Beimengung von 241 können keine sinnvollen Elementaranalysendaten erhalten werden.

5.3.3. 1-Phenyl-4-trimethylsilyloxypent-(Z)1-en 236 durch Wittig-Reaktion von 3-Trimethylsilyloxybutyliden-triphenylphosphoran 233 mit Benzaldehyd.

Nach AAV 11 aus 10,2 g (23,0 mmol) 3-Trimethylsilyloxybutyltriphenylphosphoniumchlorid 231 und 4,2 g (23,0 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid 157 in THF bei -20°C (tieforange gefärbte Lösung des Ylids 233), dann 2.5 g (23,6 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd, 2 h Nachrühren bei -20°C (fahlrote Lösung). Der schleimige Niederschlag wird abzentrifugiert, das Solvens abgezogen, Triphenylphosphinoxid mit Hexan ausgefroren (-30°C) und das Produkt im KR destilliert.

Farblose, süßlich riechende Flüssigkeit, Sdp. 72-75°C/0,03 Torr (KR), Ausbeute 2,2 g (9,4 mmol/41 %). Das Produkt besteht laut ^{13}C-NMR aus 93 % 236 und 7 % 1-Phenyl-4-trimethylsilyloxypent-(E)1-en 237.

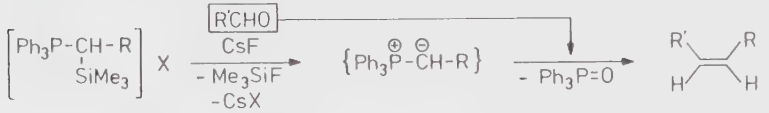
IR: 3060, 3035 (C-H arom., olef.), 2970, 2900 (C-H aliph.), 1609, 1500 (Aromaten-Gerüst), 1453 (CH_2), 1250 ($SiMe_3$-Gerüst), 1131 (C-O), 1084, 1022; 843 ($SiMe_3$), 687 (monosubstituierter Aromat). -- ^{1}H-NMR: 0,15 (s, 9 H, $Si(C\underline{H}_3)_3$), 1,20 (d, J = 7 Hz, 3 H, H-5), 2,44 (dt, $J_{23} = J_{34} = 7$ Hz, $J_{13} = 1,5$ Hz, 2 H, H-3). 3,90 (sx, J = 7 Hz, 1 H, H-4), 5,70 (dt, $J_{12} = 11,5$ Hz, $J_{23} = 7$ Hz, 1 H, H-2), 6,51 (dt, $J_{12} = 11,5$ Hz, $J_{13} = 1,5$ Hz, 1 H, H-1), 7,27 (mc, 5 H, $C_6\underline{H}_5$). -- ^{13}C-NMR: 0,1 ($Si(\underline{C}H_3)_3$), 23,6 (C-5), 38,3 (C-3), 68,4 (C-4), 126,4 (C-1), 127,9 und 128,6 (C-ortho, C-meta), 128,9 (C-para), 130,1 (C-2), 137,4 (C-ipso). -- MS: 234 (M^+). 219 ($-CH_3^\bullet$), 145 ($-OSiMe_3^\bullet$), 73 ($SiMe_3^+$).

$C_{14}H_{22}OSi$ (234,4) C ber. 71,73 H ber. 9,46
gef. 72,10 gef. 9,41

E. Zusammenfassung

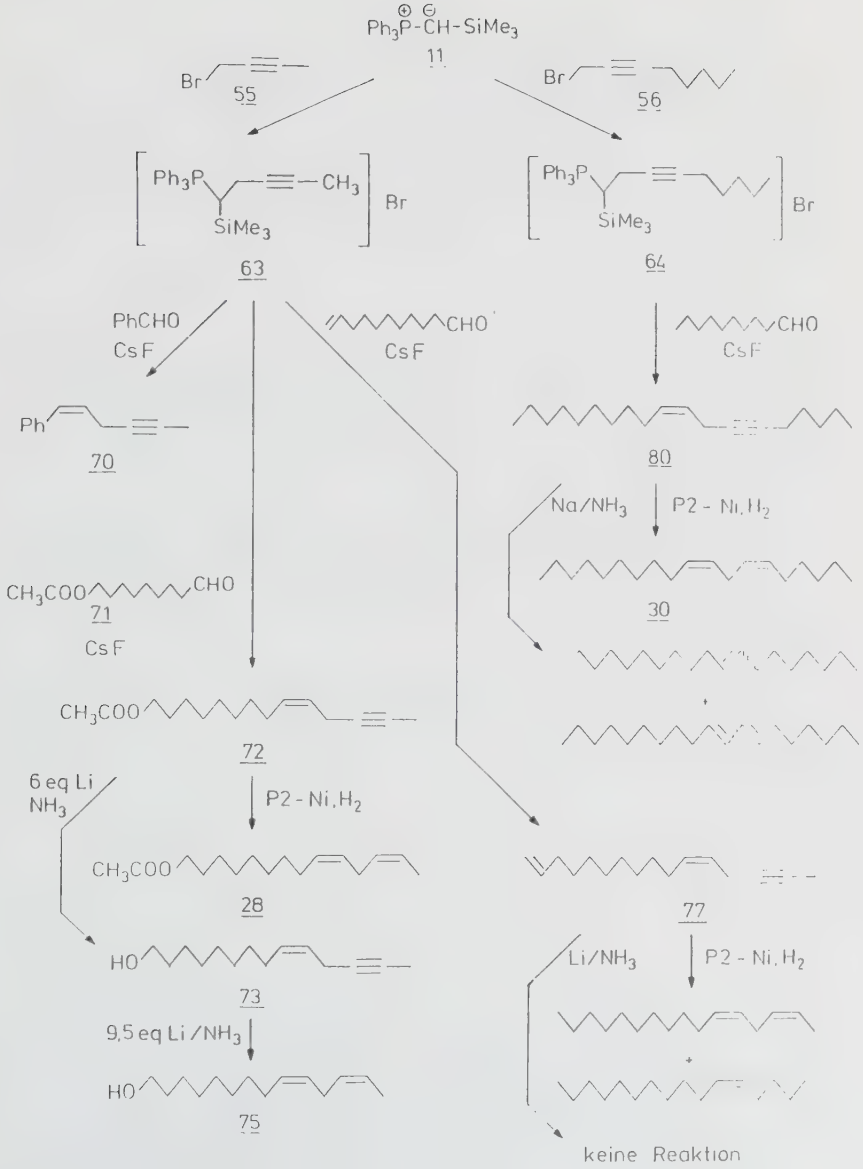
1. Synthese methylenunterbrochener (Z,Z)-Diene mit Pheromonwirkung

In einer Variante der Wittig-Reaktion wird aus 1-trimethylsilylsubstituierten Phosphoniumsalzen ein Ylid durch Desilylierung mit Caesiumfluorid freigesetzt. Dies ist auch in Gegenwart eines Aldehyds möglich, was die Zeit zwischen Yliderzeugung und Umsetzung auf ein Minimum verkürzt und Nebenreaktionen weitgehend ausschließt.



Nach dieser in situ-Methode wurden aus den Alkinylphosphoniumsalzen 63 und 64 (dargestellt durch Umsetzung von 1-Halogenalk-2-inen 55, 56 mit dem Ylid 11) und Aldehyden die methylenunterbrochenen Enine 70, 72, 77 und 80 hochgradig stereoselektiv (95 % (Z)-Form) und ohne beigemengte konjugierte Isomere in guter Ausbeute (60-80 %) erhalten.
Semihydrierung über P2-Ni-Katalysator liefert aus 72 und 80 >98 % (Z)-selektiv die pheromonaktiven methylenunterbrochenen (Z,Z)-Diene 28 und 30; 77 wird hingegen zum Di- und Monoen überhydriert.

Versuche einer (E)-selektiven Reduktion mit Alkalimetallen verliefen uneinheitlich. Aus 72 entstand mit Li/NH_3 fl. überraschend das (Z,Z)-Dienol 75, mit 77 trat unter gleichen Bedingungen keine Reaktion ein, und aus 80 wurde mit Na/NH_3 fl. ein Gemisch konjugierter Nonadecadiene erhalten.


Ph3P-CH-SiMe3
11
Br
55
Br
56
Ph3P
SiMe3
CH3
Br
63
Ph3P
SiMe3
Br
64
PhCHO
CsF
CHO
CsF
CHO
CsF
Ph
70
80
Na/NH3
P2 - Ni, H2
30
CH3COO
CHO
71
CsF
CH3COO
72
6 eq Li
NH3
P2 - Ni, H2
CH3COO
28
77
HO
73
Li/NH3
P2 - Ni, H2
9,5 eq Li/NH3
HO
75
keine Reaktion

2. Synthese des doppelt methylenunterbrochenen all(Z)-Trien-Pheromons 31

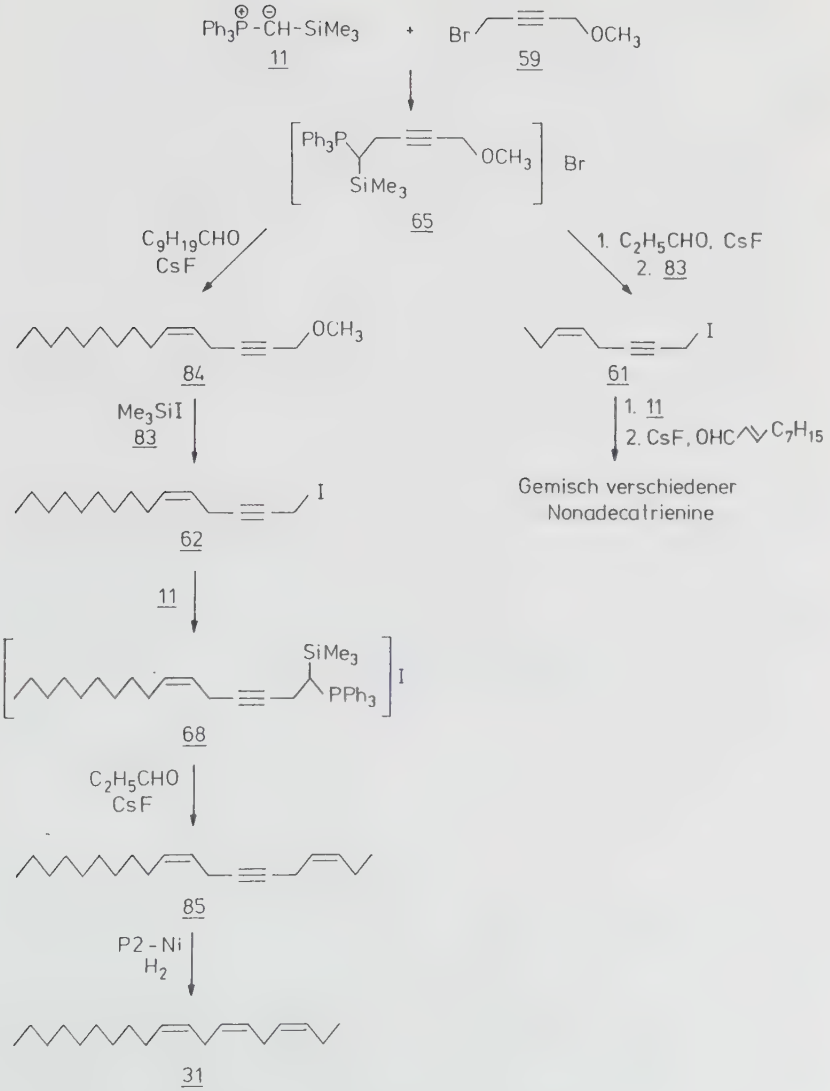
Das doppelt methylenunterbrochene Trien 31 wurde durch zweimalige in situ-Wittig-Reaktion dargestellt. Zunächst wurde aus 1-Brom-4-methoxybut-2-in 59 über das Salz 65 das Methoxyenin 31 aufgebaut, das dann in der Schlüsselstufe der Reaktionssequenz mit Jodtrimethylsilan 83 im Überschuß gemäß der Gleichung

$$R\text{-}O\text{-}R' + 2\,Me_3SiI \longrightarrow R\text{-}I + R'\text{-}I + (Me_3Si)_2O$$

ins Jodid 62 überführt wurde. Umsetzung mit 11 zum Salz 68 und in situ-Wittig-Reaktion mit Propanal lieferten stereoselektiv das bis-methylenunterbrochene (Z,Z)-Dienin 85, aus dem durch (Z)-selektive Semihydrierung mit P2-Ni/H_2 das Pheromon 31 erhalten wurde.

Beim Versuch, in gleicher Weise über 1-Trimethylsilylnon-(Z)6-en-3-inyl-triphenylphosphoniumjodid 61 das Nonadecatetraen 33 herzustellen, wurde nach der in situ-Wittig-Reaktion ein Gemisch verschiedener Nonadecatrienine erhalten.

33

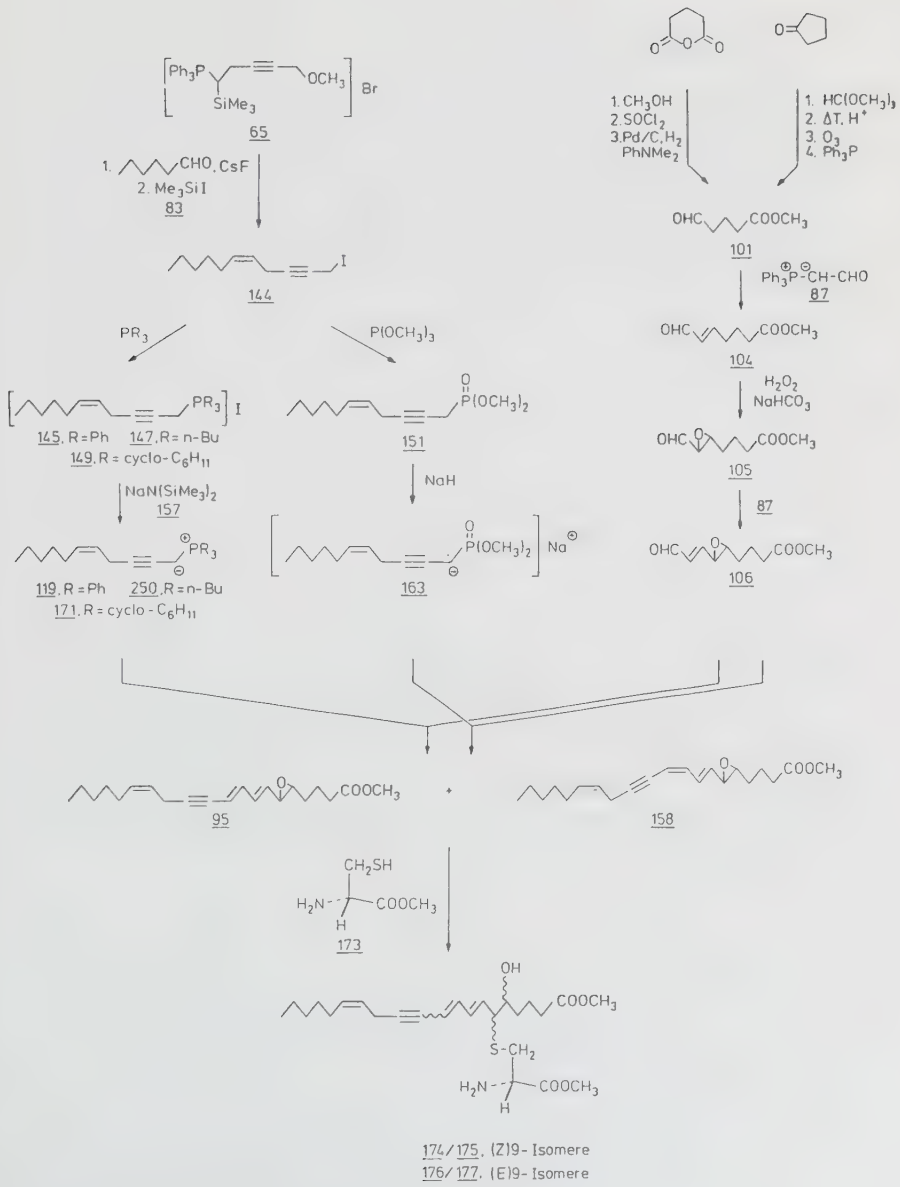

Ph3P⊕-C⊖H-SiMe3
11
Br
OCH3
59
Ph3P
SiMe3
OCH3
Br
65
C9H19CHO
CsF
1. C2H5CHO, CsF
2. 83
OCH3
84
I
61
Me3SiI
83
1. 11
2. CsF, OHC
C7H15
I
62
Gemisch verschiedener
Nonadecatrienine
11
SiMe3
PPh3
I
68
C2H5CHO
CsF
85
P2-Ni
H2
31

3. Synthese von (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 und -leukotrien E_4-Dimethylester 174/175

Aus dem analog zu 62 dargestellten 1-Jodundec-(Z)5-en-2-in 144 sind über die Phosphoniumsalze 145, 147 und 149 sowie das Phosphonat 151 Wittig- und Horner-Reagentien zugänglich, deren Reaktion mit dem (aus Glutarsäureanhydrid oder Cyclopentanon über 101 hergestellten) Aldehyd 106 Gemische aus (±)-11,12-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 95 und seinem (Z)9-Isomer 158 ergab. Die Stereoselektivität der Reaktion wird entscheidend von den Substituenten am Phosphoratom beeinflußt, die Wittig-Reaktion mit Undec-(Z)5-en-2-inyliden-tricyclohexylphosphoran 171 lieferte mit 94 % (E)-Alken 95 das beste Ergebnis. Mit dem Triphenylderivat 119 wurden 66 %, mit dem Tributylderivat 250 74 % und mit dem Phosphonat-Anion 163 78 % (E)-Alken im Gemisch erhalten.

Eine selektive Semihydrierung der Dreifachbindung gelang nicht; die Reaktivität des konjugierten Doppelbindungssystems ist der des Alkins zu ähnlich, so daß entweder keine Reaktion oder Überhydrierung beobachtet wurde.

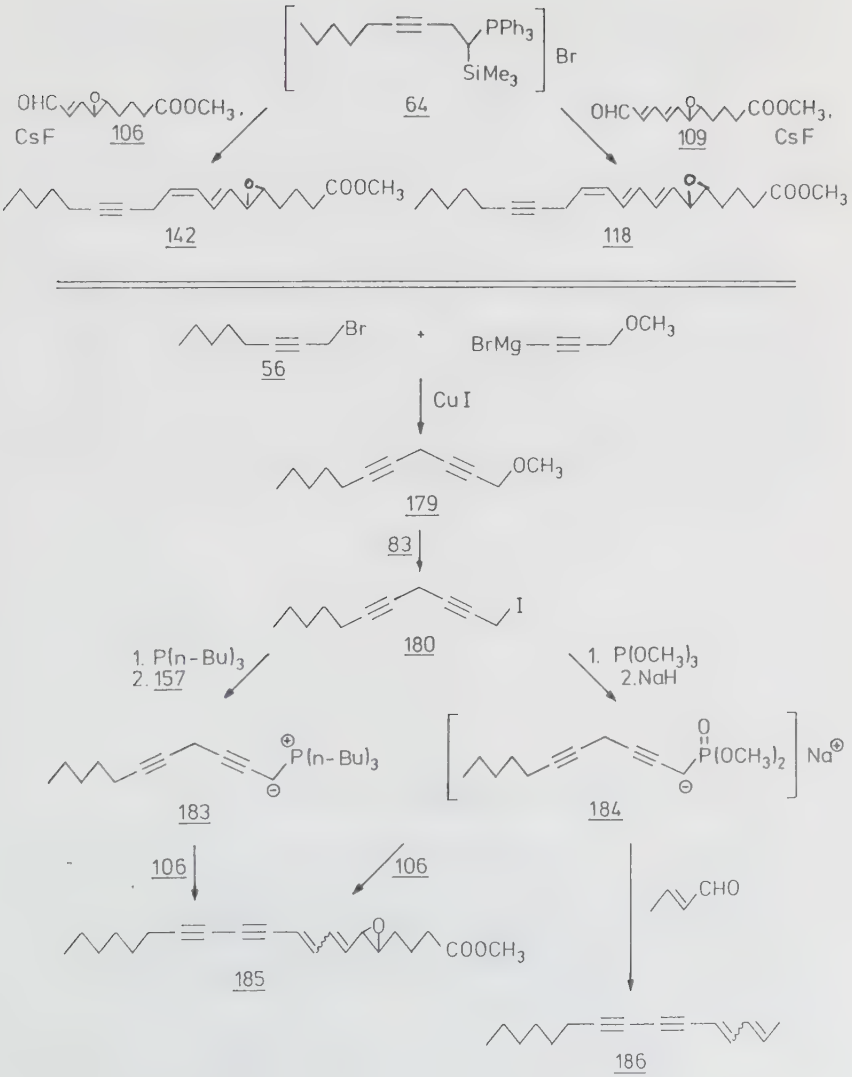
Die Umsetzung mit L-Cystein-Methylester 173 lieferte in guter Ausbeute (87 %) den 11,12-Didehydroleukotrien E_4-Dimethylester als Diastereomerengemisch.


1. CH3OH
2. SOCl2
3. Pd/C, H2
PhNMe2
1. HC(OCH3)3
2. ΔT, H+
3. O3
4. Ph3P
101
87
104
H2O2
NaHCO3
105
87
106
65
1. CHO, CsF
2. Me3SiI
83
144
PR3
P(OCH3)3
145, R=Ph 147, R=n-Bu
149, R = cyclo-C6H11
NaN(SiMe3)2
157
119, R=Ph 250, R=n-Bu
171, R = cyclo-C6H11
151
NaH
163
95
158
173
174/175, (Z)9-Isomere
176/177, (E)9-Isomere

4. Weitere Synthesen in der Dehydroleukotrienreihe und Ergebnisse von Modellreaktionen

Die Darstellung von (±)-14,15-Didehydroleukotrien A_4-Methylester 118 aus dem Aldehyd 109 und dem aus dem Phosphoniumsalz 64 mit CsF erhaltenen Ylid krankt daran, daß 109 nicht rein erhalten werden konnte. Aus einem 1:1-Gemisch von 109 und 106 entsteht 118 nur als Nebenprodukt; Hauptkomponente ist ist das kürzere Vinyloge 142.

Aus 1-Bromoct-2-in 56 wurde über 179 das 1-Jodundeca-2,5-diin 180 aufgebaut. Die Umsetzung der daraus hergestellten Wittig- und Horner-Reagentien 183/184 mit 106 lieferte kein 11,12,14,15-Tetradehydroleukotrien, sondern ein Produkt, in dem alle Doppel- und Dreifachbindungen in Konjugation gegangen sind, offenbar aufgrund der hohen Acidität der bis-acetylenisch flankierten Methylenprotonen. Ein analoges Resultat zeigt die Modellreaktion von 184 mit Crotonaldehyd.

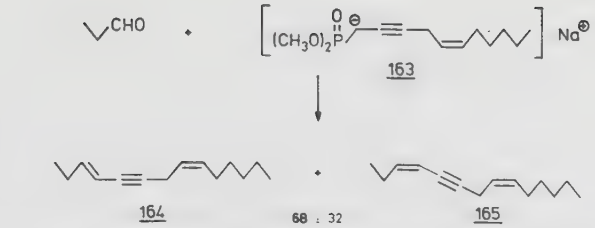

PPh3
SiMe3
Br
64
OHC
COOCH3
CsF
106
109
142
118
56
BrMg
OCH3
CuI
179
83
180
I
1. P(n-Bu)3
2. 157
1. P(OCH3)3
2.NaH
183
184
Na⊕
106
CHO
185
186

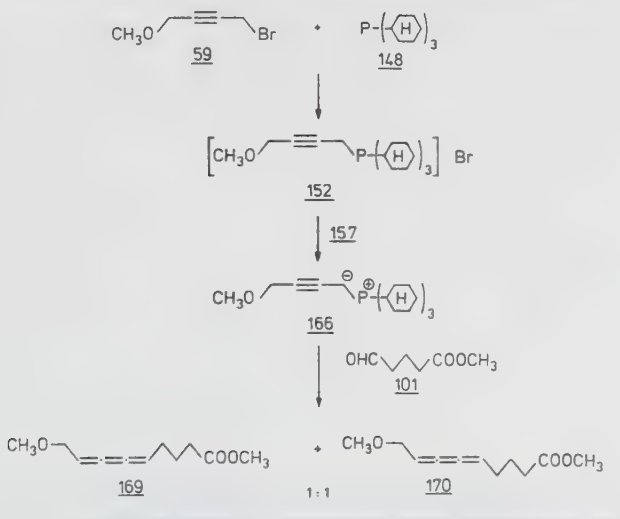
Die Modellreaktion von 163 mit Propanal ergab Tetradeca-3, (Z)8-dien-5-in als 68:32-Gemisch der (Z)3- und (E)3-Isomeren 164 und 165.

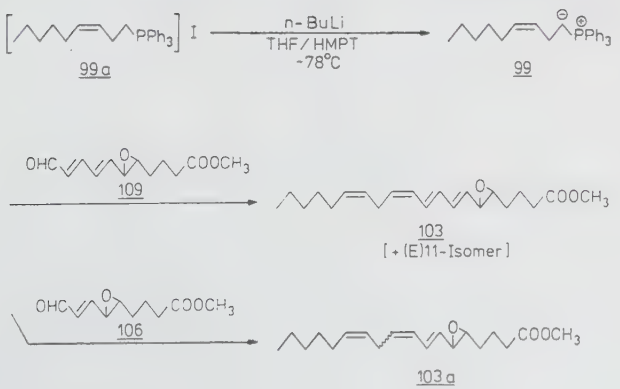
In einer anderen Modellreaktion des (aus Tricyclohexylphosphin 148 und 59 über das Salz 152 zugänglichen) Ylids 166 mit dem Aldehyd 101 entstand überraschend kein konjugiertes Enin, sondern in sehr guter Rohausbeute von 83 % ein 1:1-Gemisch der (Z/E)-isomeren Butatriene 169 und 170. Offenbar kann das Ylid 166 als Base in diesem Fall eine Acetylen/Allen-Umlagerung katalysieren.

5. Synthese von (±)-Leukotrien A_4-Methylester 103

Nach der für optisch aktives Material bekannten Methode der Umsetzung von Non-3-inyliden-triphenylphosphoran 99 mit dem Aldehyd 109 wurde (±)-Leukotrien A_4-Methylester 103 (im Gemisch mit dem aus beigemengtem 106 stammendem kürzeren Vinylogen 103a) erhalten. Racemisches 103 wurde so erstmals in kristalliner Form gewonnen.


CHO
(CH3O)2P
Na⊕
163
164
68 : 32
165


CH3O
Br
59
148
152
Br
157
166
OHC
COOCH3
101
169
1 : 1
170


PPh3
I
99a
n-BuLi
THF / HMPT
-78°C
99
OHC
COOCH3
109
103
[+ (E)11-Isomer]
106
103a

6. Versuche zum Themenkomplex „Synthese von Leukotrien-bausteinen aus L-Weinsäure"

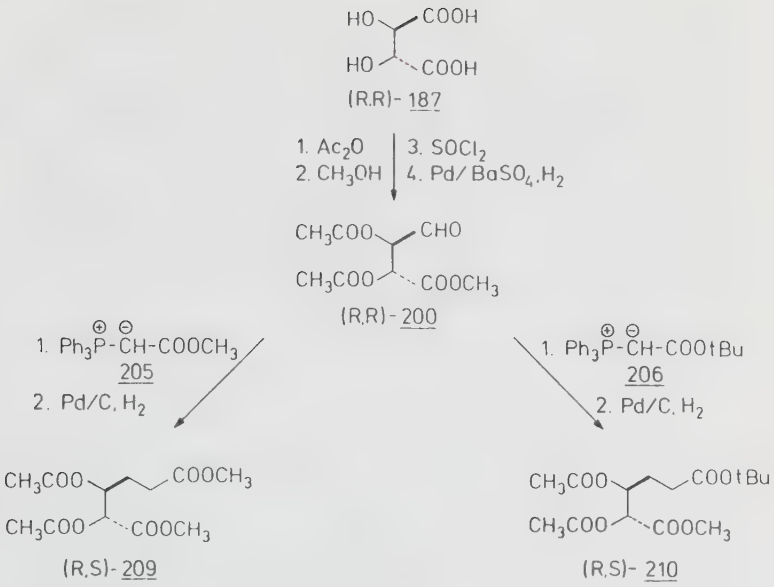
Bei Versuchen zur Darstellung von (S,R)-105 aus L-Weinsäure (R,R)-187 wurden über 2(R),3(R)-Diacetylthreuronsäuremethylester (R,R)-200 die als Vorstufen für die (künstlichen) Norleukotriene mit nur zwei Methylgruppen zwischen Ester-und Oxyfunktion interessanten 2(R),3(S)-2,3-Diacetoxyadipinsäurediester (R,S)-209 und (R,S)-210 dargestellt.

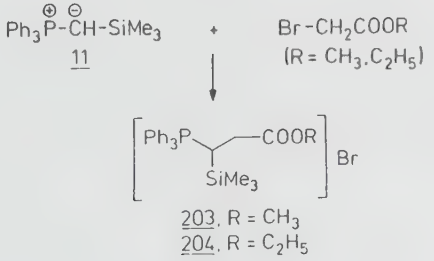
Eine 3 C-Verlängerung durch Wittig-Reaktion von (R,R)-200 mit β-Carboxyyliden des Typs 190 gelang nicht, weil deren Zerfall zu Acrylsäureestern und Triphenylphosphin der Wittig-Olefinierung entgegensteht.

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-CH_2-COOR \rightleftharpoons Ph_3P + H_2C{=}CH-COOR$$

190

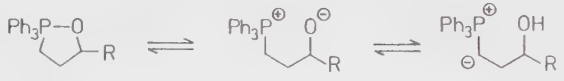
Dies gilt auch, wenn das Ylid aus den neuartigen silylierten Phosphoniumsalzen 203 und 204 in Gegenwart von (R,R)-200 in situ erzeugt wurde (Darstellung von 203 und 204 s. nebenstehendes Formelbild)


HO COOH
HO COOH
(R,R)- 187
1. Ac_2O
2. CH_3OH
3. $SOCl_2$
4. $Pd/BaSO_4, H_2$
CH_3COO CHO
CH_3COO $COOCH_3$
(R,R)- 200
1. $Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-COOCH_3$
205
2. Pd/C, H_2
1. $Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-COOtBu$
206
2. Pd/C, H_2
CH_3COO $COOCH_3$
CH_3COO $COOCH_3$
(R,S)- 209
CH_3COO $COOtBu$
CH_3COO $COOCH_3$
(R,S)- 210


$Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-SiMe_3$
11
+
$Br-CH_2COOR$
(R = CH_3, C_2H_5)
Ph_3P $COOR$
$SiMe_3$
Br
203, R = CH_3
204, R = C_2H_5

7. Darstellung und Reaktionen von 1,2-Oxaphospholanen

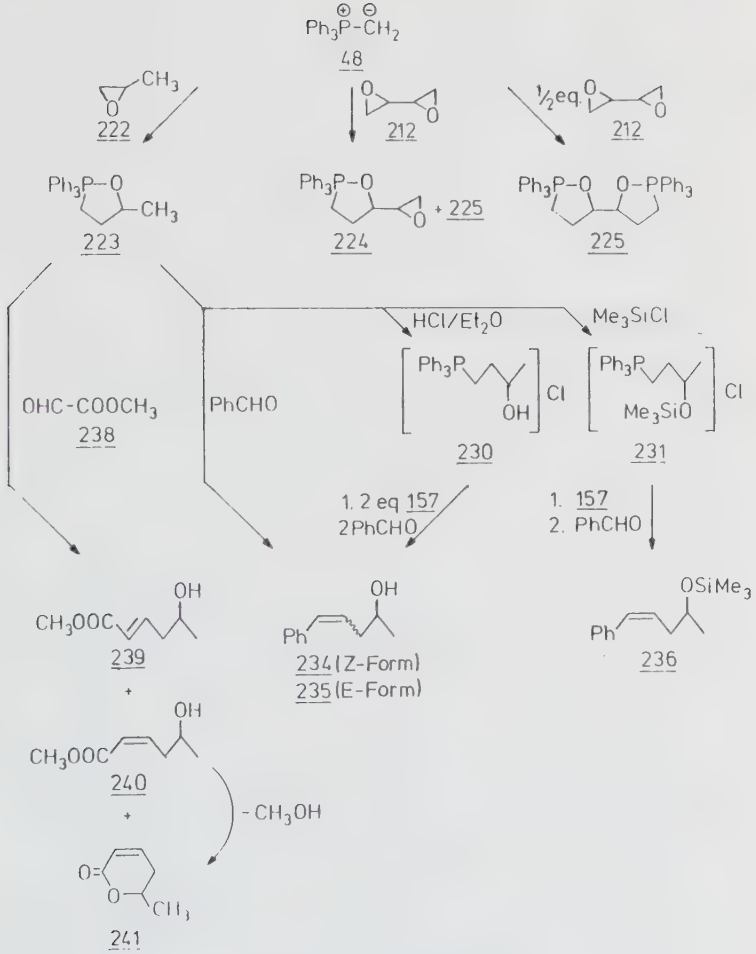
Für Kettenverlängerungen im Rahmen der Leukotriensynthese sind 1,2-Oxaphospholane potentiell geeignete Bausteine. Aus dem Ylid 48 und den Epoxiden 222 und 212 wurden die Verbindungen 223, 224 und 225 dargestellt. Die Substanzen liegen in Lösung als Gleichgewichtsgemische aus der Ringform 218 mit fünfbindigem Phosphor, der 3-Oxidophosphoniumsalzform 219 und - in sehr geringer Konzentration - dem 2-Hydroxyalkyliden-triphenylphosphoran 220 vor:



218 219 220

Die Gleichgewichtslage ist abhängig von der Lösungsmittelpolarität, wie durch ^{31}P-NMR gezeigt werden konnte.

Die direkte Wittig-Reaktion von 223 oder des über 230 dargestellten Ylid-Anions 232 mit Benzaldehyd ergab in geringen Ausbeuten 65:35 bzw. 55:45-Gemische der (Z/E)-isomeren Homoallylalkohole 234 und 235, Das zum O-geschützten Derivat 231 korrespondierende Ylid ergab mit Benzaldehyd in 41 % Ausbeute und 93 % (Z)-Selektivität das O-Trimethylsilylderivat 236. Aus 223 und Glyoxylsäuremethylester 238 entstand in 18 % Ausbeute 5-Hydroxyhex-2-ensäuremethylester als (E/Z)-Gemisch 239/240. Die (Z)-Form spaltet partiell Methanol ab und geht in das Lacton 241 über, dessen (S)-Enantiomer als Naturstoff Parasorbinsäure in der Vogelbeere vorkommt.


Ph3P-CH2
48
222
212
½eq.
212
Ph3P-O
CH3
223
224
+ 225
225
HCl/Et2O
Me3SiCl
OHC-COOCH3
238
PhCHO
230
231
Cl
1. 2 eq 157
2PhCHO
1. 157
2. PhCHO
OH
CH3OOC
239
+
240
- CH3OH
Ph
234 (Z-Form)
235 (E-Form)
OSiMe3
236
O=
241

F. Literatur

1) J.W.Wong, P.Palaniswamy, E.W.Underhill, W.F.Steck und M.D.Chisholm, J.Chem.Ecol. 10 (1984), 1579.

2) S.S.Nigam und B.C.L.Weedon, J.Chem.Soc. 1957, 3868.

3) H.J.Bestmann, J.Süß und O.Vostrowsky, Liebigs Ann.Chem. 1981, 2117.

4) K.Kondo, A.Negishi und D.Tunemoto, Angew.Chem. 86 (1974), 415.

5) L.Crombie und S.Harper, J.Chem.Soc. 1950, 1707.

6) H.J.Bestmann, K.H.Koschatzky, A.Plenchette, J.Süß und O.Vostrowsky, Liebigs Ann.Chem. 1982, 536.

7) M.Julia, S.Julia und S.Y.Chen, Bull.soc.chim.Fr. 1961, 1849.

8) L.D.Bergelson und M.M.Schemjakin, Angew.Chem. 76 (1964), 113.

9a) A.Bomhard, Dissertation, Univ, Erlangen-Nürnberg 1982.
9b) H.J.Bestmann und A.Bomhard, Angew.Chem. 94 (1983), 562.

10) R.Dötzer, Diplomarbeit, Universität Erlangen-Nürnberg 1983.

11) H.J.Bestmann, W.Stransky und O.Vostrowsky, Chem.Ber. 109 (1976), 1694.

12) D.Schinzer und C.H.Heathcock, Tetr.Lett. 22 (1981), 1881.

13) G.Urban und R.Dötzer sr., Dt.Pat. 1191813.

14) R.W.Jemison, T.Laird, D.Ollis und J.O.Sutherland, J.Chem.Soc. Perkin I 1980, 1436.

15) H.J.Bestmann, Pure Appl.Chem. 51 (1979), 515 und 52 (1980), 771.

16) H.Bürgi, J.D.Dunitz, J.M.Lehn und G.Wipff, Tetrahedron 30 (1974), 1563.

17) F.H.Westheimer, Acc.Chem.Res. 1 (1968), 70.

18a) H.J.Bestmann und O.Kratzer, Chem.Ber. 87 (1964), 131.
18b) H.J.Bestmann und N.Schöpf, J.Chem.Res.(S) 1977, 59

19) M.Schlosser und K.F.Christmann, Liebigs Ann.Chem. 708 (1967), 1.

20) J.Bus, I.Sies und S.F.Lie Ken Jie, Chem.Phys.Lipids 17 (1976), 501 und 18 (1977), 130.

21) W.Stoffel, O.Zierenberg und B.D.Tunggal, Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 354 (1972), 1962.

22) L.Ernst, „^{13}C-NMR-Spektroskopie", Darmstadt 1980.

23) P.Karlsson und M.Lüscher, Naturwissenschaften 46 (1959), 63.

24) A.W.Barksdale, Science 166 (1969), 831.

25) L.Jaenicke und W.Boland, Angew.Chem. 94 (1982), 659.

26) R.P.Michael, E.P.Keverne und R.W.Bonsall, Science 172 (1971), 964.

27) A.Comfort, Nature 230 (1971), 432.

28) H.J.Bestmann und O.Vostrowsky, in „Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel", Vol.6, S.29, Berlin 1982.

29) K.E.Kaißling, Mitt.Max-Planck-Ges. 6 (1974), 412.

30a) H.J.Bestmann, in „Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Arzte, 113. Versammlung Nürnberg 1984",S.301, Stuttgart 1985.
30b) R.Wax, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1984.

31) D.Schneider, Z.vergl.Naturf. 40 (1957),8

32) M.Beroza, Agricult.Chem. 15 (1960), 30.

33) M.Boneß, in „Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel",Vol.6, S.165, Berlin 1982.

34) K.W.Vick und L.L.Sower, J.Econ.Entomol. 66 (1973), 1258.

35) M.D.Chisholm, W.Steck und E.W.Underhill, J.Chem.Ecol. 6 (1980), 203.

36) H.J.Bestmann und O.Vostrowsky, Naturwissenschaften 69 (1982), 457.

37) D.Becker, T. Kimmel, M.Wysoki, I.Moore, H.J.Bestmann, H.Platz, K.Roth und O.Vostrowsky, Tetr.Lett. 24 (1983), 5505.

38) G.Szöcs, M.Toth, H.J.Bestmann und O.Vostrowsky, Entom. expl.appl 36 (1984), 287.

39a) H.J.Bestmann, T.Brosche, K.H.Koschatzky, K.Michaelis, H.Platz, K.Roth, J.Süß, O.Vostrowsky und W.Knauf, Tetr. Lett. 23 (1982), 4007.

39b) W.Roelofs, A.S.Linn, C.E.Linn, J.Meinwald, S.C.Jain, H.Herbert und R.F.Smith, Science 217 (1982), 657.

40) H.C.F.Su, P.G.Mahany,und W.E.Brady, J.Econ.Entomol. 66 (1973), 846.

41) H.M.Walborsky, R.H.David und D.R.Howton, J.Am.Chem.Soc. 73 (1951), 2590.

42) C.A.Brown und K.K.Ahuja, Chem.Commun. 1973, 553 und J.Org.Chem. 38 (1973), 2226.

43) R.Baker, M.J.O'Mahony und C.J.Swain, J.Chem.Res.(S) 1984, 190.

44) W.E.Conner, T.Eisner, R.L.van der Meer, A.Guerrero, D.Ghiringelli und J.Meinwald, Behav.Ecol.Sociobiol. 7 (1980), 55.

45) R.K.Boeckman und E.W.Thomas, J.Am.Chem.Soc. 101 (1979), 987.

46) K.N.Campbell und L.T.Eby, J.Am.Chem.Soc, 63 (1941), 216.

47a) H.Schmidbaur und W.Tronich, Chem.Ber. 100 (1967), 1032.

47b) D.Seyferth und G.Singh, J.Am.Chem.Soc. 87 (1965), 4156.

48) H.Mayr, Habilitationsschrift, Univ. Erlangen-Nürnberg 1980, und dort angegebene Literatur.

49) P.J.Ashworth, G.H.Whitham und M.C.Whiting, J.Chem.Soc. 1957, 4633.

50) B.Helferich und W.Schäfer, Chem.Ber. 57 (1924), 1911.

51) S.Trippett und D.M.Walker, J.Chem.Soc. 1961, 1266.

52) H.J.Bestmann, R.Dötzer und J.Manero-Alvarez, Tetr.Lett. 26 (1985), 2769.

53) H.Lindlar, Helv.Chim.Acta 35 (1952), 446.

54) E.N.Marvell und T.Li, Synthesis 1973, 457.

55) M.E.Jung und M.A.Lyster, J.Org.Chem. 42 (1977), 4761.

56) J.G.Batchelor, R.J.Cushley und J.H.Prestegaard, J.Org. Chem. 39 (1974), 1698.

57) B.Samuelsson, Angew.Chem. 94 (1982), 881.

58) E.J.Corey, Experientia 38 (1982), 1259.

59) J.Rokach und J.Adams, Acc.Chem.Res. 18 (1985), 87.

60) R.H.Green und P.F.Lambeth, Tetrahedron 39 (1983), 1687.

61) W.Feldberg und C.H.Kellaway, J.Physiol.(London) 94, (1938), 187.

62) W.E.Brocklehurst, J.Physiol.(London) 120 (1953), 16 P.

63) Lit.[60] und dort zitierte Primärliteratur.

64) W.E.Brocklehurst, Prog.Allergy 6 (1962), 539.

65) B.Samuelsson, P.Borgeat, S.Hammarström und R.C.Murphy, Prostaglandins 17 (1979), 785.

66) F.Ellis, L.C.Mills und P.C.North, Tetr.Lett. 23 (1982), 3735.

67) S.Hammarström, J.Biol.Chem. 255 (1980), 7093 und 256 (1981), 2275.

68a) C,N.Serhan, M.Hamberg und B.Samuelsson, Biochem.Biophys. Res.Commun. 118 (1984), 943.

68b) J.Adams, B.J.Fitzsimmons, Y.Girard, Y.Leblanc, J.F. Evans und J.Rokach, J.Am.Chem.Soc. 107 (1985), 464.

69) W.Bartmann und G.Beck, Angew.Chem. 94 (1982), 767.

70) K.C.Nicolaou, Kolloquiumsvortrag, Inst.f.org.Chemie der Univ. Erlangen-Nürnberg, Juli 1987.

71) C.N.Serhan, M.Hamberg und B.Samuelsson, Proc.Natl. Acad.Sci. U.S.A. 81 (1984), 5335.

72a) E.J.Corey, A.Marfat, J.Munroe, K.S.Kim, P.B.Hopkins und F.Brion, Tetr.Lett. 22 (1981), 1077.

72b) Y.Guindon, R.Zamboni, C.K.Lau und J.Rokach, Tetr.Lett. 23 (1982), 739.

72c) R.Zamboni und J.Rokach, Tetr.Lett 23 (1982), 2631.

72d) K.C.Nicolaou, R.E.Zipkin, R.E.Dolle und B.D.Harris, J.Am.Chem.Soc. 106 (1984), 3548

73) E,J.Corey, D.A.Clark, A.Marfat und G.Goto, Tetr.Lett. 21 (1980), 3143.

74) J.G.Gleason, D.B.Bryan und C.M.Kinzig, Tetr.Lett 21 (1980), 3143.

75) S.R.Baker, W.B.Jamieson, S.w.Kay, S.E.Morgan, D.M. Rackham, W.j.Ross und P.R.Shrubsall, Tetr.Lett. 21 (1980), 4123.

76) E.J.Corey, D.A.Clark, G.Goto, A.Marfat, C.Mioskowski, B.Samuelsson und B.Hammarström, J.Am.Chem.Soc. 102 (1980), 1436.

77) N.Cohen, B.L.Banner, L.J.Lopresti, F.Wong, M.Rosenberger, Y.Y.Liu, E.Thom und A.A.Liebman, J.Am.Chem.Soc. 105 (1983), 3661.

78a) J.Rokach, R.Zamboni, C.K.Lau und Y.Guindon, Tetr.Lett. 22 (1981), 2759.

78b) J.Rokach, C.K.Lau, R.Zamboni und Y.Guindon,Tetr.Lett. 22 (1981), 2763.

79) P.Deslongchamps, P.Atlani, D.Frehel, A.Malaval und C.Moreau, Can.J.Chem. 52 (1974), 3651.

80) I.Ernest, R.Main und R.Menassé, Tetr.Lett. 23 (1981), 167.

81) M.J.Berenguer, J.Castells, R.M.Galard und M.Moreno-Manas, Tetr.Lett. 1971, 495

82) Y.Wang, J.Li, Y.Wu, Y.Huang, L.Shi,und Y.Yang, Tetr. Lett. 27 (1986), 4583.

83) E.J.Corey, A.E.Barton und D.A.Clark, J.Am.Chem.Soc. 102 (1980), 4278.

84) J.R.Falck und S.Manna, Tetr.Lett 23 (1982), 1755.

85) E.J.Corey, A.Marfat und G.Goto, J.Am.Chem Soc. 102 (1980), 6607.

86) R.N.Young, W.Coombs, Y.Guindon, J.Rokach, D.Ethier und R.Hall, Tetr.Lett. 22 (1981), 4933.

87) E.J.Corey, S.G.Pyne und W.Su, Tetr.Lett. 24 (1983), 4883.

88) Y.Girard, M.Larue, T.R.Jones und J.Rokach, Tetr.Lett. 23 (1982), 1023.

89) R,Zamboni und J.Rokach, Tetr. Lett. 24 (1983), 331.

90) B.Spur, A.Crea und W.Peters, Arch.Pharm.(Weinheim) 317 (1984), 84.

91) Y.Arai, M.Konno, H.Shimoji, Y.Konishi, H.Niwa, M.Toda und M.Hayashi, Chem.Pharm.Bull. 30 (1982), 379.

92a) J.C.Buck, F.Ellis und P.C.North, Tetr.Lett. 23 (1982). 4161.

92b) E.J.Corey und A.E.Barton, Tetr.Lett. 23 (1982), 2351.

93a) D.J.Osborne, B.J.Peters und C.J.Meade, Prostaglandins 26 (1983), 817.

93b) S.A.Metz, M.E.Hall, T,W.Harper und R.C.Murphy, J.Chromatogr. 233 (1982), 193.

94) P.Loftus und P,R.Bernstein, J.Org.Chem. 48 (1983), 40.

95) E.J.Corey und G.Goto, Tetr.Lett 21 (1980), 3463.

96) Y.Sakurai und Y.Tanabe, J.Pharm.Soc.Japan 64 (1944), 25; C.A. 45 (1951), 5613.

97) J.A.Peters und H.van Bekkum, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 90 (1971), 1323.

98a) J.English jr., G.W.Barber und J.L.Lapides, J.Am.Chem. Soc. 70 (1948), 2860.

98b) Merck Index,10.Aufl., Rahway, N.J. 1983.

99a) U.Schmidt und P.Grafen, Liebigs Ann.Chem. 656 (1962), 97.

99b) J.Süß, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1982.

100) R.A.Wohl, Synthesis 1974, 38.

101) Bereitung der Reagenslösung: „Organikum", 15.Aufl., Berlin 1977,,S.484.

102) H.J.Bestmann, G.Schmid, H.Oechsner und P.Ermann, Chem. Ber. 117 (1984), 1561.

103) A.Plenchette, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1977.

104) B.I.Ionin und A.A.Petrow, Z.Obsc.chim. 1963, 1174.

105) C.Moussebois und J.Dale, J.Chem.Soc.(C) 1966, 260.

106) L.Horner und W.Klink, Tetr.Lett. 1964, 2467.

107) J.Boutagy und R.Thomas, Chem.Rev. 74 (1974), 87.

108a) J.W.Munson, in S.Patai (Hrsg.): „The Chemistry of Ketenes, Allenes, and related Compounds", Chichester 1980, S.165ff.

108b) H.Hopf, ibid., S.779ff.

108c) W.M.Schubert, T.H.Liddicoet und W.A.Lanka, J.Am.Chem. Soc. 76 (1954), 1929.

109) E.S.Stern und C.F.Timmons, „Electronic Absorption Spectra in Organic Chemistry", 3.Aufl., London 1970, S.91.

110) W.Bremser, L-Ernst und B.Franke, „Carbon 13-NMR Spectral Data", Weinheim 1978.

111) R.R.Schrock und J.A.Osborn, J.Am.Chem.Soc. 98 (1976), 2134, 2143.

112) H.C.Brown und G.Zweifel, J.Am.Chem.Soc. 81 (1959), 1512 und 83 (1961), 3834.

113) M.H.J.P.Aerssens und L.Brandsma, Chem.Commun. 1984, 735.

114) J.R.Weir, B.A.Patel und R.F.Heck, J.Org.Chem. 45 (1980), 4926.

115) E.J.Corey und J.E.Monroe, J.Am.Chem.Soc. 104 (1982), 1752.

116) H.Taniguchi, I.M.Mathai und S.E.Miller, Tetrahedron 22 (1966), 867.

117) K.C.Nicolaou und S.E.Webber, Chem.Commun. 1986, 1817.

118) Von Dr.S.Meese, Stuttgart, zur Verfügung gestellt.

119) H.J.Lucas und W.Baumgarten, J.Am.Chem.Soc. 63 (1941), 1653.

120a) R.Oda, T.Kawabata und S.Tanimoto, Tetr.Lett. 1964, 1653.

120b) H.S.Corey jr.,J.R.D.Cormick und W.E.Swensen, J.Am.Chem. Soc. 86 (1964), 1884.

121) K.Li, unveröffentlicht.

122) J.M.Townsend, J.F.Blount, R.L.Sun, S.Zawoiski und D.Valentine jr., J.Org.Chem. 45 (1980), 2995.

123) D.Seebach, H.O.Kalinowski, R.Bastani, G.Cress, H.Daum, H.Dörr, N.P.DuPreez, V.Ehrig, W.Langer, C.Nüssler, H.A.Oei und M.Schmidt, Helv.Chim.Acta 60 (1977), 301.

124) E.Hungerbühler und D.Seebach, Helv.Chim.Acta 64 (1981), 687.

125) P.W.Feit, Chem.Ber. 93 (1960), 116.

126) L.J.Coke und A.B.Richon, J.Org.Chem. 41 (1976), 3516.

127) D.Seebach, Synthesis 1969, 17.

128a) R.D.Balanson, V.M.Kobal und R.R.Schumaker, J.Org.Chem. 42 (1977), 393.

128b) Darstellung von N-Methyl-1,3,5-dithiazidin: J.Graymore, J.Chem.Soc. 1935, 865.

129a) O.Mitsunobu, Synthesis 1981, 1

129b) H.Loibner und E.Zbiral, Helv.Chim.Acta 60 (1977), 417.

130) A.R.Hands und A.J.H.Mercer, J.Chem.Soc. 1968, 2448.

131) J.Wulff und R.Huisgen, Chem.Ber. 102 (1969), 1841.

132) W.G.Salmond, M.A.Barta und J.L.Havens, J.Org.Chem. 43 (1978), 792.

133) A.Turcant und M.LeCorre, Tetr.Lett. 1976, 1277 und 1977, 789.

134) H.J.Bestmann, Th.Denzel, R.Kunstmann und J.Lengyel, Tetr.Lett. 1968, 2895.

135) H.Schmidbaur und P.Holl, Chem.Ber. 109 (1976), 3159 und 112 (1979), 501.

136) C.Riemer, unveröffentlicht.

137) B.E.Maryanoff, A.B.Reitz und B.A.Duhl-Emswiler, J.Am. Chem.Soc. 107 (1985), 4583.

138) Geschenk der Farbenfabriken Bayer AG.

139a) R.Kuhn und D.Jerchel, Chem.Ber. 76 (1943), 413.
139b) R.Kuhn und K.Kum, Chem.Ber. 95 (1962), 2009.

140) J.Cason, Org.Synth. Coll.Vol.III, 169 (1955).

141) A.Michaelis und R.Kaehne, Chem.Ber. 31 (1898), 1048.

142) S.F.Birch und D.T.McAllan, J.Chem.Soc. 1951, 2556.

143) K.E.Schulte und K.Ph.Reiss, Chem.Ber. 87 (1954), 964.

144) M.Schlosser, G.Müller und K.F.Christmann, Angew.Chem. 78 (1966), 677.

145) H.J.Bestmann, W.Stransky, O.Vostrowsky und P.Range, Chem.Ber. 108 (1975), 3582.

146) J.Colonge und P.Descotes, Bull.soc.chim.Fr. 1959, 815.

147) W.Gensler und G.R.Thomas, J.Am.Chem.Soc. 73 (1951), 4601.

148) W.Reppe und Mitarbb., Liebigs Ann.Chem. 596 (1955), 1.

149) G.F.Hennion und F.P.Kupiecki, J.Org.Chem. 18 (1953), 1601.

150) A.W.Johnson, J.Chem.Soc. 1946, 1009.

151a) D.E.Seitz und L.Ferreira, Synth.Commun. 9 (1979), 931.

151b) R.Riemer, Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg 1987.

152) G.T.Morgan und E.Walton, J.Chem.Soc. 1932, 276.

153) S.A.Harris, J.E.Wolf, R.Mozingo, G.E.Arth, R.C.Anderson, N.R.Easton und K.Folkers, J.Am.Chem.Soc. 67 (1945), 2096.

154) K.Issleib und A.Brack, Z.Anorg.Allg.Chem. 277 (1954), 258.

155) R.L.Shriner und C.L.Furrow jr., Org.Synth. Coll.Vol.IV, 242 (1963).

156) Pfizer + Co.,U.S.Pat. 2277872 (1940), C.A. 37 (1942), 4829 und U.S.Pat. 2308385 (1942), C.A. 38 (1943), 3453.

157) U.Schöllkopf und P.Markusch, Liebigs Ann.Chem. 753 (1971), 143.

Lebenslauf

Reinhard Dötzer

Geboren:	22. April 1957, Nürnberg
Eltern:	Dr. Richard Dötzer, Diplom-Chemiker Luise Dötzer, geb. Hollfelder
Grundschule:	1963-67, Nürnberg
Gymnasium:	1967-76, Willstätter-Gymnasium Nürnberg
Reifezeugnis:	25. Juni 1976 Willstätter-Preis als bester Abiturient des Jahrgangs
Studienbeginn:	WS 1976/77, Universität Erlangen-Nürnberg
Diplom-Chemiker-Vorprüfung:	März 1979
Diplom-Chemiker-Hauptprüfung:	Februar 1982
Diplomarbeit:	April 1982 - April 1983 bei Prof. Dr. H.J. Bestmann
Dissertation:	Juli 1983 - April 1987 bei Prof. Dr. H.J. Bestmann
Stipendien:	1980-83 Studienstiftung des deutschen Volkes 1984-85 Promotionsstipendium der Daimler-Benz-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Studienstiftung des deutschen Volkes

Offsetdruck · Fotodruck · Hogl · Hauptstraße 109 · 8520 Erlangen · Tel.09131/22990